Aus der Dermatologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Britz (Direktor: Prof. Dr. H. Teller) und dem Institut für Anatomie der Freien Universität Berlin (Stellvertretender Direktor: Prof. Dr. H.-J. Merker).

DAS KERATOAKANTHOM

ZUSAMMENFASSENDE BETRACHTUNG SOLITÄRER UND MULTIPLER KERATOAKANTHOME SOWIE KLINIK UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR VIRUSÄTIOLOGIE EINES FALLES VON ERUPTIVEN GENERALISIERTEN KERATOAKANTHOMEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gerald Ulbricht
Hartha/Sa.

1974

Aus der Dermatologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Britz (Direktor: Prof. Dr. H. Teller) und dem Institut für Anatomie der Freien Universität Berlin (Stellvertretender Direktor: Prof. Dr. H.-J. Merker).

DAS KERATOAKANTHOM

ZUSAMMENFASSENDE BETRACHTUNG SOLITÄRER UND MULTIPLER KERATOAKANTHOME SOWIE KLINIK UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR VIRUSÄTIOLOGIE EINES FALLES VON ERUPTIVEN GENERALISIERTEN KERATOAKANTHOMEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gerald Ulbricht
Hartha/Sa.

Referent: Prof. Dr. med. K. Winkler

Korreferent: Prof. Dr. med. G. Stüttgen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am : 23.8.1974

Druck: Der Präsident der Freien Universität Berlin – Zentrale Universitätsdruckerei V aA 4, 1 Berlin 41

Das Gelingen der elektronenmikroskopischen Aufnahmen verdanke ich Herrn Prof. Dr. H.-J. Merker, Stellvertretender Direktor des Institutes für Anatomie der Freien Universität Berlin, der mir ebenso in der Deutung der Befunde sehr behilflich war, sowie seiner Medizinisch-Technischen Assistentin, Frau H. Krüger, die die Ultradünnschnitte herstellte.

INHALTSVERZEICHNIS

Historisches..... S. 1
Klinik..... S. 4
Histologie..... S. 7
Pathogenese..... S. 12
Ätiologie..... S. 14
Therapie..... S. 24
Prognose..... S. 25
Fallbeschreibung..... S. 27
    Anamnese und Verlauf
    Hautbefund
    Histologie
    Elektronenmikroskopische Untersuchungen
Diskussion..... S. 33
Literaturverzeichnis..... S. 37

HISTORISCHES

Das Keratoakanthom wurde offensichtlich 1888 zum ersten Mal von J. HUTCHINSON (61) unter der Bezeichnung "crateriform ulcer of the face" beschrieben. Er konnte es nicht einer der bekannten Hauterkrankungen zuordnen und wies auf den besonderen Sitz dieser Veränderung im Gesicht hin. GOUGEROT berichtete 1917 und 1929 (47, 48) offenbar über die gleiche Hauterscheinung, die er wegen ihres warzenähnlichen Aussehens als "verrucome" bezeichnete. Auch bei dem von DUPONT im Jahre 1930 erwähnten "kyste sébacé atypique" scheint es sich um den gleichen Tumor zu handeln (30). SMITH et al. (29) beschrieben 1934 das "self-healing primary squamous carcinoma of the skin", dessen Identität mit dem Keratoakanthom heute unbestritten ist. Wegen der Ähnlichkeit der Geschwulst mit dem Molluscum contagiosum wählten MC CORMAC et al. 1936 den Namen "Molluscum sebaceum" (88). Wahrscheinlich gehört auch die von POTH 1939 beschriebene "tumor-like keratosis" hierher (114). Allerdings unterscheidet der Autor diese "tumor-like keratosis" von dem "Molluscum sebaceum" (MC CORMAC et al.) und dem "self-healing primary squamous carcinoma of the skin".

1950 empfehlen ROOK et al. (132) den an ihrer Klinik gebräuchlichen, wohl einige Jahre vorher von FREUDENTHAL (42) geprägten Ausdruck "Keratoakanthom" zur Bezeichnung dieser solitären Hautläsion. WHITTLE et al. verwenden 1952 den Terminus "benign epithelioma" (164). Unter Hinweis auf die zuweilen schwierige Differentialdiagnose zum Spinaliom wurde die Bezeichnung "Molluscum pseudocarcinomatosum" vorgeschlagen (78), die auch 1954 von HAMPERL et al. bevorzugt wurde (55).

1934 wurde erstmals die multiple Form als "multiple primary squamous-celled carcinomata of the skin" von SMITH beschrieben (143). Er betont zusammen mit DUNN im oben erwähnten Bericht (29), daß die solitäre und multiple Form histologisch das gleiche Bild zeigen. Weitere Fälle der multiplen Form beschrieben 1950 SOMMERVILLE et al. ("primary self-healing squamous epithelioma of the skin"; 145), GRZYBOWSKI ("peculiar generalized epithelial tumor of the skin"; 53), 1952 WITTEN et al. ("multiple primary self-healing prickle-cell epithelioma of the skin"; 170), 1956 bzw. 1958 ROOK et al. bzw. KALLOS ("multiple self-healing epithelioma of the skin"; 134, 66) und 1958 PUENTE ("squamous cell pseudo-epithelioma"; 121).

Anhand der bis zum Jahre 1952 veröffentlichten Fälle werden in den LEADING ARTICLES im LANCET 1953 drei Unterformen des Keratoakanthoms unterschieden: a) die solitäre Form (MC CORMAC et al., FREUDENTHAL, ROOK et al.), b) die multiple Form (SMITH) und c) Hunderte von Einzeltumoren (GRZYBOWSKI, WITTEN

et al.), wobei bemerkt wird, daß es sich bei b) und c) wohl nur um graduelle Unterschiede handelt (78).

Der Ausdruck "Keratoakanthom" wird heute von den meisten Autoren sowohl zur Bezeichnung der solitären als auch der multiplen Form verwendet.

KLINIK

Das solitäre Keratoakanthom entsteht auf gesunder Haut und wächst in wenigen Wochen zu einem 1-2 cm großen, selten größeren warzenartigen Knoten heran (54, 88, 169). Dieser zeigt einen charakteristischen, von glatter dünner Haut überzogenen Randwall (34, 85, 171) und einen zentralen Krater, der mit einem den Rand oft überragenden Hornpfropf gefüllt ist. Der Tumor weist so eine gewisse Ähnlichkeit mit einem Molluscum contagiosum auf. In der Tumorumgebung ist meist keine makroskopisch erkennbare Entzündungsreaktion zu sehen (54). Eine besondere Varietät ist das Keratoakanthoma centrifugum (= Keratoakanthoma tuberoserpiginosum exulcerans), das sich in die Umgebung ausbreitet und in der Mitte einen geschwürigen Zerfall aufweist (54, 93, 94).

Das solitäre Keratoakanthom sitzt gewöhnlich an den unbedeckten, dem Licht exponierten Körperstellen (85), besonders im Gesicht. Auch am Lippenrot (156, 165) und am Naseneingang (147, 155) sowie im Nacken (6, 155, 171) kommt es vor. Seltener findet es sich an den Unterarmen, Hand- und Fingerrücken (6, 155) und an den Streckseiten der unteren Extremitäten (155). Ausnahmsweise ist es in der Perianalgegend lokalisiert (155). Die Schleimhäute bleiben verschont.

Das solitäre Keratoakanthom, das in der Regel im höheren Lebensalter auftritt (26, 146, 154, 16o, 165), ist eine häufige Erkrankung. Nach BEARE (6) ist jeder zehnte Hauttumor ein Keratoakanthom solitären Typs. Besonders häufiger Befall wird in Israel berichtet (127). Dagegen soll der Tumor bei Negern nicht auftreten (11).

Das solitäre Keratoakanthom scheint bei Männern etwas häufiger vorzukommen als bei Frauen (39, 46, 127, 134, 135). Es wird von einem Verhältnis von Männern zu Frauen wie 2:1 berichtet (132).

Wird der Tumor nicht behandelt, so stellt er meist nach 8-12 Wochen sein Wachstum ein und bildet sich dann unter Hinterlassung einer Narbe zurück (6, 74, 147).

Bei multiplen Keratoakanthomen treten verschiedene Entwicklungsstadien nebeneinander auf. Man sieht kleine, lividrote stecknadelkopf- bis hirsekorngroße Papeln, warzige bis erbsgroße Knötchen und über kirschgroße Tumoren. Die größeren Geschwülste weisen den für das solitäre Keratoakanthom typischen zentralen mit Hornmassen gefüllten Krater auf (122, 142, 143, 168). Gelegentlich beobachtet man sogar Ulzerationen (168).

Treten die Veränderungen in großer Zahl im Gesicht auf, so kann es zur Verkleinerung des Mundes und zum Ektropium kommen (168).

Häufig jucken die Veränderungen,zuweilen ist die Schweißsekretion herabgesetzt (53, 64, 168, 17o).

Die Lokalisation entspricht im allgemeinen der des solitären Keratoakanthoms (67, 125, 145). Bei stark eruptivem Befall des ganzen Körpers konnte

eine lineare Anordnung über der Schulter und der Ellenbeuge beobachtet werden (168). Offensichtlich handelt es sich hierbei um ein Köbner-Phänomen (36). Auch an der Fußsohle und subungual können die Knötchen sitzen, wo sie meist erheblich schmerzen (69).

Zum Unterschied vom solitären Keratoakanthom finden sich die multiplen Keratoakanthome auch an der Schleimhaut, wie Epiglottis (125, 136, 145, 163, 168, 17o), Mundschleimhaut (53, 64, 163, 168) und Gaumen (163).

Die multiplen Keratoakanthome bevorzugen im Gegensatz zu dem solitären Keratoakanthom nicht das höhere Lebensalter, sondern treten relativ gleich verteilt in jedem Lebensalter auf (1o, 55, 72).

Der multiple Typ ist wesentlich seltener als der solitäre. Nur in industriellen Ballungsgebieten und in Australien soll er etwas häufiger auftreten (11, 27). Auch wurde er im Gegensatz zum solitären Keratoakanthom bei Negern gefunden (136).

Die einzelnen Tumoren stellen zwar wie beim solitären Typ nach einigen Wochen ihr Wachstum ein, dafür treten an anderen Stellen des Körpers wieder neue Hauterscheinungen auf. Dieses Leiden kann bis zu 25 Jahren bestehen (17, 36, 67, 69, 122, 125).

HISTOLOGIE

Die ersten Veränderungen des solitären Keratoakanthoms bestehen in einer umschriebenen Verbreiterung des Stratum spinosum (17, 119) mit erheblicher Proliferation der Reteleisten in die Tiefe. Es folgt eine starke Verhornung und ein Einsinken der Oberfläche. Diese immer tiefer werdende Eindellung wird von Hornmaterial ausgefüllt. Der voll entwickelte Tumor besteht aus einer zentralen Höhle, die mit vorwiegend parakeratotischen z. T. kugelförmig angeordneten Hornmassen vollgestopft ist (155). Diese können aus dem Geschwulstkrater herausragen und den makroskopisch sichtbaren Pfropf erzeugen (49). Der Hornkrater wird an der Basis von stark gewuchertem Plattenepithel umgeben. Dieses dringt meist nur bis zur Ebene der Schweißdrüsenknäuel vor, kann aber auch das Fettgewebe erreichen und sich ausnahmsweise perineural und endovaskulär ausbreiten (113).

Das Epithel kann mehr oder weniger starke Atypien aufweisen wie Unregelmäßigkeit der Kernformen, unterschiedliche Färbbarkeit, Dyskeratosen, Hornperlenbildungen und Vergrößerung der Kerne mit Zytoplasmaverlust (17, 72, 74, 155). Die Interzellularbrücken sind leicht zu erkennen, die Basalmembran kann erhalten sein (35). Die angrenzende Cutis zeigt anfangs

geringe, später starke Infiltrate aus Lymphozyten, Histiozyten, Plasmazellen, vereinzelten eosinophilen und neutrophilen Leukozyten. Manchmal sieht man Fremdkörperriesenzellen, die phagozytierte Zell- oder Horntrümmer enthalten (72, 127, 155). Die Entzündungszellen dringen in die gewucherten Epithelmassen ein und können kleine intraepidermale Abszesse bilden.

Von beiden Seiten wird der Krater von lippenförmigen Ausstülpungen, die papillomatös gegen das Lumen vorspringen, begrenzt. Diese seitliche epitheliale Lippenbildung ist ein wichtiges histologisches Kennzeichen des Keratoakanthoms.

Das histologische Bild läßt nicht immer eine sichere Unterscheidung des Keratoakanthoms vom Spinaliom zu. So weisen verschiedene Autoren (6, 55, 6o, 132, 135, 164, 172) darauf hin, daß die feingewebliche Untersuchung eines klinisch typischen Keratoakanthoms nicht selten zur Diagnose eines ausgereiften Plattenepithelkarzinoms führt.

Je nach Zellunruhe unterscheiden VENKEI et al. drei verschiedene Benignitäts- bzw. Malignitätsgrade (16o, 161).

Besonders während der ersten Wochen können die Epithelproliferationen mit einem beginnenden Spinaliom verwechselt werden (74), wohingegen sich zwischen der vierten und sechsten Woche der Anschein der Malignität oft mindert.

Für die histologische Diagnosestellung ist ein zentraler Schnitt, der Krater und epitheliale Lippen-

bildung erfaßt, die Voraussetzung. Werden nur basisnahe Bezirke des Tumors untersucht, so ist die Abgrenzung von einem Spinaliom oft nicht möglich (135). Stets sind Histologie und Klinik als Einheit zur Diagnosestellung zu betrachten, da manches Keratoakanthom histologisch bösartig erscheint, klinisch sich aber gutartig verhält und umgekehrt.

Die wichtigsten histologischen Kriterien des Keratoakanthoms und Spinalioms sind in der Tabelle (S. 1o) gegenübergestellt.

Da aufgrund der histologischen Untersuchung eine sichere Unterscheidung zwischen einem Keratoakanthom und einem Spinaliom nicht immer möglich ist, hat man weitere Methoden zur Diagnosestellung herangezogen. So versuchten GRÜNEBERG (52) und FOELSCHE (4o) durch Bestimmung des Glykogengehaltes und DI CURZIO (28) durch enzymatische Untersuchungen das Keratoakanthom vom Spinaliom abzutrennen. MAGGIORA (86) verwandte hierfür Keratoakanthom-Antigen, das eine Hautreaktion vom Tuberkulintyp bei Kranken mit Keratoakanthomen hervorrief. Jedoch dürften diese aufwendigen Untersuchungen in der Regel nicht weiter führen als die übliche histologische Untersuchung.

Keratoakanthom	Spinaliom
- entsteht in der Regel auf intakter Haut;	- entsteht auf vorgeschädigter Haut, z. B. einer aktinischen Keratose, einer chronischen Entzündung;
- hohe Wachstumsgeschwindigkeit;	- niedrige Wachstumsgeschwindigkeit;
- dreiphasische Wachstumsdynamik;	- kontinuierliches Wachstum;
- spontane Rückbildung innerhalb 8-12 Wochen;	- keine Rückbildung;
- regelmäßige molluskoide, krateriforme Gestalt;	- unregelmäßige Gestalt;
- im Zentrum ein keratotischer Pfropf;	- im Zentrum oft ein Ulkus;
- keine Metastasenbildung;	- evtl. später Metastasenbildung;
- reifes Plattenepithel, meist nur leichte Zellunruhe;	- polymorphe ungeordnete Zellen (15);
- Interzellularbrücken bleiben erhalten;	- evtl. Verlust der Interzellularbrücken (155);
- wenig Kernatypien;	- häufig Kernatypien;
- selten atypische Mitosen (Mitosen meist nur in den äußeren Zellagen)	- häufig atypische Mitosen (155)

Das histologische Bild der einzelnen Läsion der multiplen Keratoakanthome ist grundsätzlich das gleiche wie beim solitären Typ, allerdings ist nicht immer der voll entwickelte Tumor mit dem typischen zentralen Hornkrater und den seitlichen epithelialen Lippenbildungen zu sehen. Man findet in den einzelnen Herden desselben Kranken die verschiedenen Entwicklungsstadien dieses Tumors nebeneinander.

In der Regel ist das multiple Keratoakanthom ohne Schwierigkeiten vom Spinaliom zu unterscheiden.

Die histologische Gleichartigkeit von solitären und multiplen Keratoakanthomen spricht dafür, daß beide Typen verschiedene Verlaufsformen ein und derselben Erkrankung sind.

PATHOGENESE

Die Entwicklung des solitären Keratoakanthoms verläuft nach ROOK et al. (135) und RASSNER (124) in drei Stadien:

a) Wachstumsphase,

b) Reifephase,

c) Rückbildungsphase.

a) Wachstumsphase. Der Tumor, der zunächst rasch wächst, geht nach verschiedenen Autoren multizentrisch von den Haarfollikeln (118) und zwar besonders von der äußeren Haarwurzelscheide aus (19, 65, 119, 147, 153). Die Ostien der Haarfollikel erweitern sich und füllen sich mit ortho- und parakeratotischen Hornmassen an; die dazwischenliegende Epidermis wird einbezogen (155); es entsteht ein Hornkrater. Dieser vergrößert sich nach den Seiten hin, wodurch am Rand Epithellippen entstehen. Das Epithel an der Basis des Kraters ist mitosenreich und dringt in die Tiefe ein.

Gelegentlich geht der Tumor von den Schweißdrüsenausführungsgängen, den Talgdrüsen oder vom Deckepithel aus (1, 3o, 31, 88, 124).

Eine Abhängigkeit der Proliferation des Tumors von der Wachstumsphase des Haares sehen PRUTKIN et al. (119): Der Tumor wächst in die Tiefe, wenn sich

der Haarzyklus in der Telogenphase befindet; in der Anagenphase kommt es zur oberflächlichen Hyperplasie mit zentraler Hornmasse.
b) In der Reifephase haben sich die Hornmassen vermehrt. Die den Krater umgebenden Zellen sind groß, eosinophil, vakuolig, haben einen pyknotischen Kern. Die Keratinisation dehnt sich zunehmend in die Epithelproliferationen aus. Die umgebende Cutis zeigt histiozytäre Infiltration (135).
c) Die Rückbildungsphase beginnt ab zwölfter Woche zuerst in der Peripherie des Keratoakanthoms (7). Die Epithelmassen werden zunehmend von Entzündungszellen, unter denen sich auch Fremdkörperriesenzellen finden können, und neugebildeten Kapillaren durchsetzt (11, 19, 135). Unter dem Tumor entwickelt sich eine Fibrose, die Hornmassen werden abgestoßen, das Oberflächenepithel normalisiert sich (135). Der Knoten flacht sich allmählich unter Hinterlassung einer eingezogenen atrophischen Narbe ab (155).

Bei multiplen Keratoakanthomen laufen Wachstum, Reife und Regression nach dem gleichen Muster wie beim solitären Keratoakanthom ab (143). Kennzeichnend ist das ständige Auf und Ab des Prozesses, das Nebeneinanderbestehen frischer, reifer und abheilender Tumoren neben Narben sowie die Unterbrechung dieses Prozesses durch längere, mitunter Jahre dauernde, Pausen. Meist exazerbiert die Erkrankung nach einer solchen Unterbrechung in stärkerem Umfang oder größeren Einzelläsionen (38, 143, 145).

ÄTIOLOGIE

Gleichermaßen für solitäre und multiple Keratoakanthome angeschuldigte Faktoren:

Langdauernde Einwirkung von Kohle, Teer, Pech und Mineralölen werden für die Entstehung beider Verlaufsarten in gleicher Weise verantwortlich gemacht (46, 82, 95, 134, 143). Auf ein signifikant höheres Vorkommen des (solitären) Keratoakanthoms bei Rauchern wird verwiesen (46).

Verletzungen der Haut (35, 46, 156), Insektenstiche, Ausdrücken von Furunkeln (46, 125) sowie chirurgische Traumatisierung der Haut bei Blutentnahme (69), bei Probeexzision und Transplantation (27) sollen ursächlich bei beiden Verlaufstypen eine Rolle spielen.

Nach einer Ölverbrennung wurde ein solitäres Keratoakanthom beobachtet (4, 40); nach einer Benzinverbrennung entwickelte sich aus einem solitären Keratoakanthom die multiple Form (27).

Vorwiegend für das solitäre Keratoakanthom angeschuldigte Faktoren:

1. Alteration des Haar-Talgdrüsen-Apparates:

Ein entzündlicher Reiz verschiedenster Ursache auf den Haar-Talgdrüsen-Apparat soll für die Hyperplasie der äußeren Haarwurzelscheide verantwortlich sein (19, 31, 88, 153, 155). Bei experimentell hervorgerufenen Keratoakanthomen zeigte sich fluoreszenzmikroskopisch, daß das auslösende Agens (Methylcholanthren) und andere lipoidlösliche Karzinogene von den Talgdrüsen absorbiert werden (153).

2. UV-Licht-Exposition:

Da das solitäre Keratoakanthom vorwiegend an den unbedeckten Hautstellen auftritt, wurden von verschiedenen Autoren die UV-Strahlen als wesentlicher ätiologischer Faktor angesehen (11, 38, 85, 92, 95, 114, 127, 145, 147). Nach REED (127) soll ein besonders empfindlicher abnormer Zellklon existieren, der unter chronischer UV-Licht-Einwirkung schnell proliferiert und die funktionellen Einheiten des Oberflächenepithels, der Schweißdrüsenausführungsgänge und die Haarfollikel mit einbezieht.

3. Viren:

Die nach wie vor umstrittenste Frage ist die, ob es sich um eine infektiöse Ursache handelt. Das schnelle Wachstum und die spontane Rückbildung, die warzenartige Gestalt der Tumoren, die Ausbreitung durch Kratzen oder chirurgische Maßnahmen, das gleichzeitige Auftreten an Ober- und Unterlippe

(kissing lesions) und das Vorkommen zusammen mit flachen Warzen sprechen für das Vorliegen eines Virus (3, 8, 41).

Zur Klärung einer möglichen Virusätiologie wurde versucht, auf Gewebekulturen ein Virus zu züchten und von diesen zu isolieren. Die Überimpfung von Keratoakanthom-Filtrat auf eine Chorion-Allantois-Membran ergab lichtmikroskopisch irreguläre acidophile Inklusionen in den Zellen (71). In einigen Fällen resultierten aus Inokulationen von Tumorhomogenisat auf He-La-Zellen (115) oder KB-Zellen oder Überimpfung dieser He-La-Zellkultur auf Chorion-Allantois-Membran (116) papillomatöse Tumoren, die in einem Fall sogar die Basalmembran durchbrachen und von den Autoren als künstlich erzeugte maligne Tumoren bezeichnet wurden (116).

Ferner wurden wiederholt Übertragungen auf andere Menschen versucht. Dabei wurde entweder ein Filtrat des Tumors (100, 164) oder die Gewebekultur eines Keratoakanthom-Filtrates inokuliert (116). Es gelang bisher noch in keinem Fall, ein Keratoakanthom auf diese Weise beim Empfänger auszulösen.

Schließlich können elektronenmikroskopische Untersuchungen (9, 16, 18, 40, 41, 63, 85, 100, 109, 112, 115, 116, 138, 151, 171) zur Klärung der Virusätiologie herangezogen werden.

So sahen ZELICKSON et al. 1961 erstmals spiralige Einschlüsse im Nukleoplsma vieler Keratoakanthomzellen, die für eine Virusätiologie sprechen könnten (85). Sie waren rund oder oval, hatten einen Durchmesser von 250-600 nm (das entspricht dem Durchmesser großer Viren) und ein zentrales

Nukleoid mit einem Durchmesser von 2o-4o nm. Diese Partikel setzten sich aus zwei bis fünf spiralig angeordneten Membranen zusammen, die mit zunehmender Dicke aus zwei Schichten in 18 nm Abstand bestanden. Jede bilamelläre Membran war von der anderen 4o nm entfernt. Später fanden auch andere Autoren diese Einschlußkörperchen im Zellkern (9, 4o, 41, 1oo, 1o9, 112, 115, 138, 171).

PRIETO et al. (1o9, 115) sahen außer den eben beschriebenen Partikeln noch andere mit periodischer Struktur (dichtere und hellere Zonen wechselten sich ab) und nicht scharf begrenzter Spiralanordnung der Membranen. Sie vermuten, daß dies aufgrund der unterschiedlichen technischen Bedingungen bei der Herstellung der Präparate aufgetreten sein kann.

Verschiedene Autoren betonen, daß diese Partikel nur im Kern zu finden seien (9, 41, 85, 171). PRIETO et al. (116) dagegen erwähnen ausdrücklich auch Einschlußkörper im Zytoplasma von 25-4o nm Durchmesser.

SAGEBIEL fand die intranukleären Einschlüsse nur bei einem von sechs Keratoakanthomen, dagegen aber bei allen sechs Keratoakanthomen zytoplasmatische Einschlüsse der Art, wie sie ZELICKSON beschrieben hat (138) in einer Größe von 35o-75o nm.

Schließlich wurden von PRIETO et al. (116) und FORCK et al. (41) runde oder ovale von Membranen umgebene intranukleäre Partikel von 3o-6o nm Durchmesser in der Nähe des Kernrandes gesehen. Der Durchmesser dieser Partikel entspricht am ehesten dem normaler Viren.

Untersuchungen in Abhängigkeit vom Reifegrad des Keratoakanthoms ergaben, daß die Einschlußkörper wenig (138) oder nicht im Entwicklungs- und Reifestadium des Keratoakanthoms auftreten, sondern nur während des Regressionsstadiums zu sehen sind (63, 151).

Von JAKUBOWICZ et al. (63) wie auch von BÜLOW et al. (16) werden intrazellulär auftretende Desmosomen während des Regressionsstadiums beschrieben, die so erklärt werden, daß die Zellen unter abnorm hoher Keratinisation den Kontakt mit den benachbarten Epithelzellen lösen und dann Desmosomen inkorporieren. In einigen Kernen solcher Zellen werden traubenförmige Gebilde (Durchmesser 2oo nm) mit dichter Hülle und transparentem Inhalt gesehen, was für ein Virus spricht (16).

SAGEBIEL hält die kleineren Partikel, die PRIETO et al. (116) und FORCK et al. (41) in Kernrandnähe beschrieben haben, wegen ihrer Größe und Lokalisation für das mögliche ätiologische Agens, d. h. ein Virus (138).

Während es somit einige Autoren für möglich halten, daß die elektronenmikroskopisch sichtbaren Partikel Viren sind, die zur Entstehung des Keratoakanthoms führen (41, 85, 1o9, 112, 115, 116, 171), werden von anderen Sachkennern diese Einschlüsse lediglich als Produkte oder Exkrete bestimmter metabolischer Prozesse angesehen (9, 1oo, 138). Es könnte sich um eine generelle Reaktion des Kerns gegen mehr als ein Agens handeln. Hierfür spricht auch, daß die Einschlußkörperchen bei verschiedenen

Hautveränderungen (9, 1oo) und in geringem Maße sogar in normaler Haut vorkommen (138).

Es wird darauf verwiesen, daß die Gesamtzahl der "Viruselemente" im Kern von Keratoakanthomzellen sehr klein ist, ein Mißverhältnis zwischen Gesamtgröße der Teilchen und Größe des sogenannten Nukleoids besteht und daß große Virusarten meist auch Inklusionen im Zytoplasma induzieren (1oo). Die intranukleären Partikel sind weder ständig vorhanden noch kommen sie ausschließlich beim Keratoakanthom vor (138).

Möglicherweise entsprechen die vielfach beobachteten Kerneinschlüsse dem sogenannten Sphaeridion, einer Karyoplasmadifferenzierung von 3oo-15oo nm Durchmesser, die auch ohne pathologische Veränderung bzw. ohne Virusinfektion in den Zellen vorkommt. Es könnte mit der Bildung von messenger-RNS zusammenhängen oder frühe Stadien intranukleärer Proteinbildung darstellen. Viren sind von ihm abzugrenzen (18).

Von JAKUBOWICZ et al. (63) werden die Einschlußkörper nicht als virusähnliche Elemente angesehen. Sie beschreiben lediglich eine wesentlich höhere Konzentration an Keratohyalingranula und Tonofibrillen und eine Anhäufung granulären Materials, das evtl. Glykogen sein könnte.

4. Unspezifische auslösende Faktoren:

Einige Autoren sehen Viren nicht als die primäre Ursache an, sondern sie sprechen von unspezifischen auslösenden Faktoren, die das Angehen von Viren fördern. Dabei sollen Vorschädigungen der

Haut (Altersatrophie, Xeroderma pigmentosum, Lichenifikation; 132, 148, 161) oder exogene Agenzien die Haut empfindlich für tumorauslösende Medien wie Viren oder evtl. auch Teer machen (23, 58).

Das Keratoakanthom wird von jenen Autoren als reaktive Epithelwucherung mit starker Hyperkeratose betrachtet, die an den Haarfollikeln beginnt oder wenigstens enge Beziehungen zu ihnen aufweist (23, 149) und sich auf einen entzündlichen Reiz hin, z. B. bei Folliculitis, Herpes simplex und Rosacea (147, 149, 162) entwickelt.

Vorwiegend für die multiplen Keratoakanthome angeschuldigte Faktoren:

1. Erbliche Faktoren:

Im Gegensatz zur Entstehung des solitären Keratoakanthoms wird wiederholt auf eine genetische Abhängigkeit bei der Entstehung der multiplen Keratoakanthome hingewiesen, auf die man aus der besonderen familiären Häufung dieser Erkrankung schließt (2o, 33, 37, 13o, 145).

2. Alteration des Haar-Talgdrüsen-Apparates:

Ähnlich wie beim solitären Keratoakanthom soll nach einigen Autoren (65, 1o7, 118) auch für die Entstehung mancher multipler Keratoakanthome eine reizbedingte epidermal-follikuläre Hyperplasie eine Rolle spielen.

Es muß hier betont werden, daß die multiplen Keratoakanthome durchaus nicht immer von den Haarfollikeln auszugehen brauchen: so entstehen sie ja auch an Körperstellen, an denen keine Follikel vorhanden sind, d. h. an der Schleimhaut.

3. Zelluläre und andere Immunreaktionen:

Während man beim solitären Keratoakanthom über eine zelluläre Immunreaktion vom Tuberkulintyp gegen diesen Tumor berichtet (S. 9), wird bei den multiplen Keratoakanthomen auf das Fehlen zellulärer Immunreaktionen verwiesen (157) und damit das rezidivierende Auftreten erklärt.

Hinweise auf mögliche andere immunologische Prozesse ergeben sich aus gelegentlich massiven viszeralen allergisch-hyperergischen Reaktionen bei generalisierten Keratoakanthomen in Form von nekrotisierender Arteriitis, maligner Nephrosklerose und hypertensiver Encephalopathie (168, 17o) sowie einer Involution von Keratoakanthomen drei Tage ante finem bei gleichzeitig bestehendem metastasierendem Tubenkarzinom und Paramyeloblastenleukämie (163). Letzterer Fall wird vom Autor so gedeutet, daß sich nebeneinander bestehende maligne Tumoren im Wachstum gegenseitig hemmen und dabei der am wenigsten maligne Tumor am meisten unterdrückt wird (hier die Keratoakanthome).

4. Viren:

Auch bei der multiplen Form des Keratoakanthoms vermuten GRZYBOWSKI (53) sowie WITTEN et al. (17o) wegen der Ausstreuung der Tumoren eine Virusin-

fektion. Diese könnte neben einer möglichen traumatischen Genese auch dafür verantwortlich sein, daß Keratoakanthome an einer Gewebsentnahme- und Implantationsstelle auftraten (27).

EREAUX et al. (38) berichten 1955 über positive Züchtungsversuche bei multiplen Keratoakanthomen. Nach Inokulation von homogenisiertem Keratoakanthom-Gewebe in eine Chorion-Allantois-Membran konnten sie fokale Läsionen sehen. Bei ihrem Patienten war in der Anamnese ein solitärer Tumor auf einer Herpes simplex-Narbe aufgetreten, der nicht abheilte und röntgenbestrahlt wurde; und nach leichtem Sonnenbrand entwickelten sich auf dem Handrücken multiple Knötchen.

Dagegen ergaben Züchtungsversuche anderer Autoren auf Zellkulturen kein Wachstum. Auch auf Eihäuten sah man keine Proliferationen und Tumorzellausbreitung (136, 163).

Übertragungsversuche auf Goldhamsterbackentaschen (163), auf Kaninchen (53) und auf andere Menschen (53, 87) blieben erfolglos.

Ferner wurden bei multiplen Keratoakanthomen von einzelnen Autoren ultrastrukturelle Untersuchungen zum Nachweis eines Virus vorgenommen.

So gelang es EREAUX et al. nach den oben erwähnten erfolgreichen Züchtungsversuchen, in dem gewonnenen Material elektronenoptisch "ziegelsteinartige Elemente" zu sehen, die sie als den Molluscum contagiosum-Viren ähnlich bezeichneten, nur, daß die von ihnen gefundenen Elemente dreimal kleiner waren als Molluscum contagiosum-Viren (38).

WEBER et al. versuchten dagegen vergeblich, elektronenmikroskopisch in Keratoakanthom-Material Partikel im Kern oder Zytoplasma zu sehen (163).

5. Unspezifische auslösende Faktoren:

Möglicherweise können Quecksilberverbindungen (z. B. Diuretika) zu einem eruptiven Ausbruch von Keratoakanthomen führen (33, 166). Auf Vorerkrankungen oder Vorschädigungen der Haut (Psoriasis, Herpes simplex; 162, 38), auf das vorgeschrittene Alter des Patienten, auf endokrine und nävoide Faktoren als unspezifische auslösende Faktoren wird wiederholt verwiesen (1o, 33, 13o, 134, 166).

Man stellt sich die Entwicklung der Tumoren auf ähnliche Art und Weise wie bei den solitären Keratoakanthomen vor: Traumen oder Hauterkrankungen mit Epithelzellproliferation erleichtern die Keratoakanthombildung, wenn vorher die Haut durch tumorauslösende Stoffe oder genetische Faktoren vorbereitet wurde (13o, 162; s. auch S. 2o).

THERAPIE

Solitäres Keratoakanthom:

In der Regel wird man wegen der oft bestehenden Unsicherheit der klinischen Diagnose und aus kosmetischen Gründen - die Operationsnarbe ist unauffälliger als die bei Spontanheilung - den Tumor exzidieren (6, 11, 37, 72, 155). Bei alten Patienten und solchen, die jeden Eingriff ablehnen, kommt die Anwendung von 5-Fluoro-Uracil-Salbe unter Okklusivverbänden in Betracht (12o). Auch eine Röntgenbestrahlung, bei der Dosen von 15oo-3ooo r genügen, ergibt ein befriedigendes Ergebnis (6, 25, 37, 147, 16o, 172). Ferner wurden Kortikoid-Unterspritzungen, Kohlensäureschnee-Vereisung (25, 88, 172), Elektrokoagulation (72, 155) und Vitamin-A-Säure o,3 %ig lokal empfohlen (12o).

Multiple Keratoakanthome:

Exzision und Elektrokoagulation (72) kommen wegen der großen Zahl der Tumoren kaum in Betracht, eher noch Röntgenbestrahlungen (11), innerliche Verabreichung von Zytostatika (12o) sowie Bisalizylatinjektionen (36). Auch Vitamin-A-Säure und 5-Fluoro-Uracil wurden äußerlich teils mit Erfolg angewandt (12o). Sie sollen vermehrt abbauende Enzyme freisetzen und so das Eindringen von Rundzellinfiltraten erleichtern (19, 44, 119, 12o).

PROGNOSE

1. Selbstheilung:

Mehrfach erwähnt wurde schon die ausgesprochene Selbstheilungstendenz des Tumors. Sie wird von einigen Autoren (1o2, 13o) mit der Existenz nichtzirkulierender Antikörper beim Keratoakanthom begründet, da der immunallergische und antitumorale Zustand nach ihrer Feststellung auch nach Abheilung der Geschwulst bestehen bleibt. Besonderheiten zeigen die multiplen Keratoakanthome. Während sie anfangs eine sehr ausgeprägte Selbstheilungstendenz besitzen, kann diese Eigenschaft im Verlaufe von Jahren oder Jahrzehnten verlorengehen (17, 2o, 37, 69, 17o).

2. Ausbreitung:

Zuweilen breitet sich das solitäre Keratoakanthom ständig in die Umgebung aus, so daß chirurgisches Eingreifen notwendig wird (23, 54).

3. Rezidive:

Sehr häufig wurden Rezidive sowohl beim solitären als auch beim multiplen Keratoakanthom beobachtet

a) in der Narbe wenige Wochen nach Spontanheilung (7, 125)

b) in der Exzisionsnarbe nach operativem Angehen, wobei das Rezidiv entweder wieder spontan verschwand (17, 26, 69) oder zu nachfolgender chirurgischer oder Strahlenbehandlung zwang (37, 93, 140).

Es wird berichtet, daß sich nach spontaner Involution als Rezidiv die multiple Verlaufsart entwikkelte (145).

4. Maligne Entartung:

Auch die Möglichkeit der malignen Entartung wird für solitäre Keratoakanthome betont (7, 40, 102, 156).

WINKELMANN et al. berichten, daß nach operativer und medikamentöser Behandlung mit Methotrexat und Tetrazyklinen die Geschwulst sich zwar unter Narbenbildung zurückbildete, aber nach Absetzen der medikamentösen Behandlung der Tumor wiederaufflammte, auf erneute Methotrexatgaben jedoch bis auf ein kleines Geschwür wieder ansprach. Dieses Ulkus erwies sich als ein Basaliom. Nach Überdecken der Exzisionswunde des Basalioms mit einem Hautlappen trat an den Rändern ein infiltrierendes Spinaliom auf. Die Autoren vermuten, daß das Keratoakanthom als Nest für das Basaliom dienen könnte(169).

Die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms aus einem Keratoakanthom wird besonders im höheren Lebensalter und bei Lokalisation des Keratoakanthoms im Gesicht und an den Händen gesehen (31, 105).

Auch NICOLAU et al. berichten über einen Fall von maligner Entartung (102). Nach ihrer Meinung reichten offensichtlich die Antigenreize oder Immunitätsreaktionen nicht aus, die Noxe zu vernichten oder die maligne Umwandlung zu verhindern.

FALLBESCHREIBUNG

Anhand eines Falles von multiplen Keratoakanthomen haben wir mit Hilfe des Elektronenmikroskopes untersucht, ob dieser Dermatose eine Virusätiologie zugrundeliegen kann.

Anamnese und Verlauf:

Es handelt sich um eine 68jährige Hausfrau mit unauffälliger Familienanamnese. Als Kind wurde sie tonsillektomiert. Die Patientin raucht täglich etwa 15 Zigaretten, negiert Alkoholabusus. Sie ist seit drei Jahren wegen Depressionen in Behandlung und nimmt seit längerer Zeit Adumbran, Anafranil, Niconacid, Ordinal retard und Neurocil ein.

Im 67. Lebensjahr wurde eine Ablatio mammae links wegen einer Knotenbildung durchgeführt, die histologisch jedoch keinen Anhalt für Bösartigkeit ergab. Zu dieser Zeit entstanden nach Angaben der Patientin juckende warzenähnliche Gebilde zunächst am rechten Arm, später auch an anderen Körperstellen.

Im Alter von 68 Jahren wurde die Patientin auf die Dermatologische Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin-Britz wegen der juckenden Hautver-

änderungen aufgenommen.

Unter einer zweimonatigen Behandlung mit Celestan-V-Salbe, Sermaka-Folie, Vitamin-A-Säure-Salbe o,3 %ig unter Okklusivverbänden, Locacorten-Vioform-Creme und Vitamin-A-Säure-Tabletten 1 Woche lang 5 mg/die und anschließend 3 Wochen lang 2o mg/die innerlich ließ der Juckreiz nach, und die Hautveränderungen bildeten sich etwas zurück. Eine Abheilung wurde jedoch nicht erreicht.

Die Patientin wird inzwischen eineinhalb Jahre beobachtet, und es ist keine Heilung eingetreten.

Hautbefund:

Es findet sich eine Aussaat warzenähnlicher, geröteter bis erbsgroßer nicht druckschmerzhafter jukkender Knötchen mit einem roten, infiltrierten Randwall und zentraler Verhornung, die sich teilweise abschilfert (Abb. 1 A). Diese Veränderungen sitzen besonders an den Streckseiten der Extremitäten, am Gesäß, vereinzelt am Rücken, am Hals und an der Brust. Einzelne Effloreszenzen, besonders an der Streckseite des rechten Knies, konfluieren zu geröteten, schuppenden Plaques. Ferner sieht man vor allem am Gesäß und im Gesicht einige rötlich-bräunliche bis erbsgroße Narben, die offensichtlich Residuen zurückgebildeter Knötchen sind.

Die Patientin klagt über Schweißausbrüche, die mit verstärktem Juckreiz verbunden sind.

Histologie:

Material und Methode:

Es wurden Knötchen vom Oberarm und Unterschenkel untersucht, die etwa das gleiche histologische Bild ergaben. Fixierung in 1o %igem Formalin, Entwässerung in der Alkoholreihe. Einbettung über Benzol in Paraplast. Schnitte mit dem Jung-Mikrotom. Hämalaun-Eosin-Färbung.

Befund:

Das Epithel zeigt Hyperkeratose und Parakeratose sowie Akanthose mit Verbreiterung und Verlängerung der Reteleisten, die untereinander netzartige Verbindungen eingehen und stellenweise tief und spitz ausgezogen sind. Wesentliche Zellatypien sind nicht nachweisbar. In der Mitte des Schnittes dringen vorwiegend parakeratotische Hornmassen gegen die darunterliegenden Epithelschichten vor und dellen sie ein. An beiden Seiten sind epitheliale Lippenbildungen vorhanden.

Im angrenzenden Bindegewebe sieht man lymphohistiozytäre Zellinfiltrate und neugebildete Kapillaren.

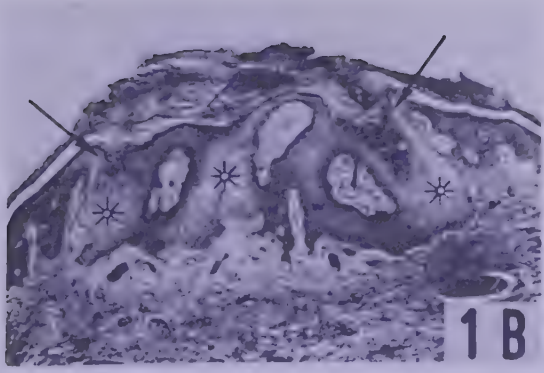
Das histologische Bild spricht für das Vorliegen eines Keratoakanthoms (Abb. 1 B).

Herr Prof. Dr. Dr. A. Greither - Düsseldorf -, dem die Schnitte vorgelegt wurden, bestätigte die Diagnose "generalisierte eruptive Keratoakanthome" im Sinne WINKELMANNs (168, 169).

Abb. 1 A Fünf erbs- bis kirschkerngroße erhabene Knötchen in der Regio cubitalis mit erhabenem Randwall (⟶) und eingesunkenem zentralen Hornkrater (⟼).

Abb. 1 B Schnitt durch ein Keratoakanthom. Zentrale Hyper- und Parakeratose (x) mit umgebender Epithellippe (⟶). Akanthotische Zellstränge, die in die Tiefe wachsen (✳). Vergrößerung 42:1

1 A


1 B

Laboruntersuchungen bei der Aufnahme:

BSG 4/1o; Nüchternblutzucker 85 mg%; Bilirubin, alkalische Phosphatase, Transaminasen, Thymol, Rest-N und Harnstoff unauffällig; Elektrophorese mit einem Gesamteiweiß von 6,3 g% zeigt geringe Verminderung der Gamma-Globuline; Hb 16,5 g%; Erythrozyten 4,9 Mill./mm^3; HbE 34 pg; Leukozyten 5.4oo; im Urinsediment einige Leukozyten und Plattenepithelien.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen:

(Mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. H.-J. Merker, Institut für Anatomie der Freien Universität Berlin)

Material und Methode:

Es wurde ein gut ausgebildetes Keratoakanthom am linken Arm exzidiert. Fixierung des Gewebsstückes in modifizierter Karnowski-Lösung, Nachfixierung in 1 %iger Osmiumsäure. Entwässerung in der Acetonreihe. Einbettung in Micropal. Herstellung der Ultradünnschnitte mit einem Ultrotom 3 LKB. Kontrastierung mit Uranyl- und Bleiacetat. Die Aufnahmen wurden mit einem Siemens EM 1o1 angefertigt.

Befund:

Bei Schnitten aus der zentralen Hornmasse sind die Zellgrenzen in Form eines mehr oder weniger wei-

ten Interzellularspaltes deutlich sichtbar, in dem sich teilweise noch ein Streifen von Kittsubstanz (s. u.) befindet. Das Zellinnere stellt sich als sehr dichte, fast homogene Masse dar (Abb. 2 A). In der Abb. 2 B ist eine nekrotische Zelle zu erkennen, die von einer Epithelzelle phagozytiert wurde. Die nekrotische Zelle schließt Zellorganellreste ein. Von der phagozytierenden Epithelzelle sind der Zellkern und zahlreiche Tonofilamente in Quer- und Längsschnitten zu sehen.

Eine in Verhornung begriffene Zelle (Abb. 3 A, B) bildet intrazelluläre Granula (Zementosomen). Durch die Menge an Zementosomen, die die Zelle hervorbringt, steuert sie das Ausmaß der Verhornung, d. h. die Dicke der sich bildenden Hornschicht. Diese kreisrunden Partikel werden kurz vor oder während des Auftretens der Keratohyalingranula (s. u.)erzeugt und dann in den Interzellularspalt sezerniert. Dort stellen sie eine Kittsubstanz zwischen abgestorbenen, verhornten Zellen dar (57, 91). Diese Kittsubstanz ist als optisch dichterer Streifen im Interzellularspalt um bereits zugrunde gehende Zellen herum sichtbar (Abb. 4 B), während die Desmosomen mit den in ihnen ausstrahlenden Tonofilamentbündeln die Haltefunktion nur zwischen voll stoffwechselaktiven Zellen erfüllen (Abb. 4 A). Auffallend ist dabei die Diskrepanz zwischen der schon weitgehenden Destruktion der Zellen in der Nähe des Hornpfropfes und den teils noch sehr gut erhaltenen Strukturen der Zellgrenzen (Abb. 4 B).

Keratohyalin tritt in unregelmäßigen Konglomeraten auf, sich durch die tiefschwarze Anfärbung von

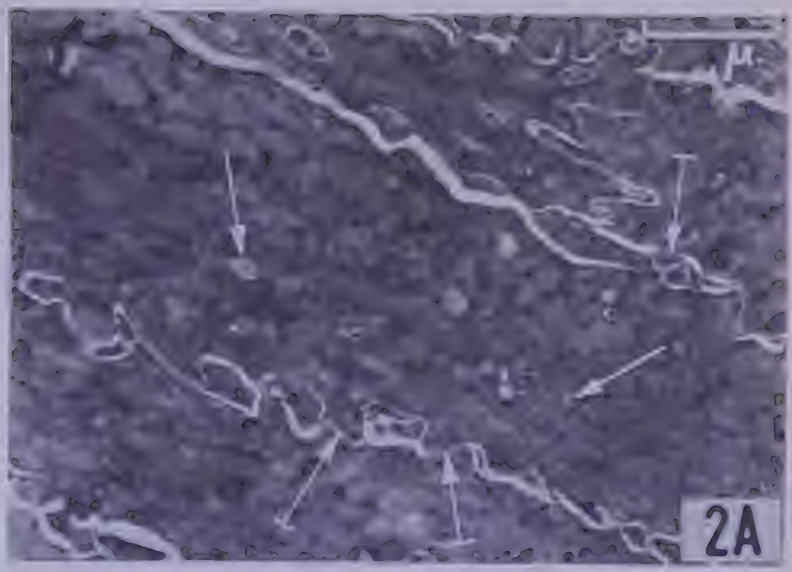
den etwas helleren und mehr streifig angeordneten Tonofilamentbündeln abhebend, die in einer bestimmten Richtung durch die Zelle zu den Desmosomen hin ziehen (Abb. 3 B). Dazwischen sind die kreisrunden Zementosomen zu erkennen (Abb. 3 A, B).

Sehr gut erhalten sind noch die Zellen in der Übergangsschicht zwischen Stratum spinosum und Stratum granulosum. Der Interzellularspalt, überbrückt durch die Desmosomen, ist relativ weit. Im Zytoplasma findet sich Keratohyalin, eine große Zahl von Zementosomen, vereinzelt ein Golgi-Apparat (Abb. 6 A, 7 A) und reichlich Mitochondrien, besonders in Kernrandnähe (Abb. 5 B, 7 B, 8 A).

Die Kerne sind in den nicht verhornten Zellen groß und gut ausgeprägt, mit einem großen körnigen Nukleolus. Stellenweise finden sich Kügelchen von demaskiertem Chromatin von etwa gleicher großkörnig-wabiger Struktur wie der Nukleolus. Die Ausbildungen des Kerns entsprechen denen normaler verhornender Zellen. Lediglich die Strukturen, die an der Verhornung beteiligt sind, finden sich im Zytoplasma in vermehrter Zahl (Abb. 5 A - 8 B).

Abb. 2 A Hornlamellen mit Organellresten (⟶).
Im Interzellularspalt Haftsubstanz
(⟼).
Vergrößerung 24.000:1

Abb. 2 B Kondensierte nekrotische Zelle (✳), phagozytiert von einer Epithelzelle, die zahlreiche Tonofilamente in Quer- und Längsrichtung geschnitten enthält (x),
N = Nukleus.
Vergrößerung 15.000:1


μ
2A

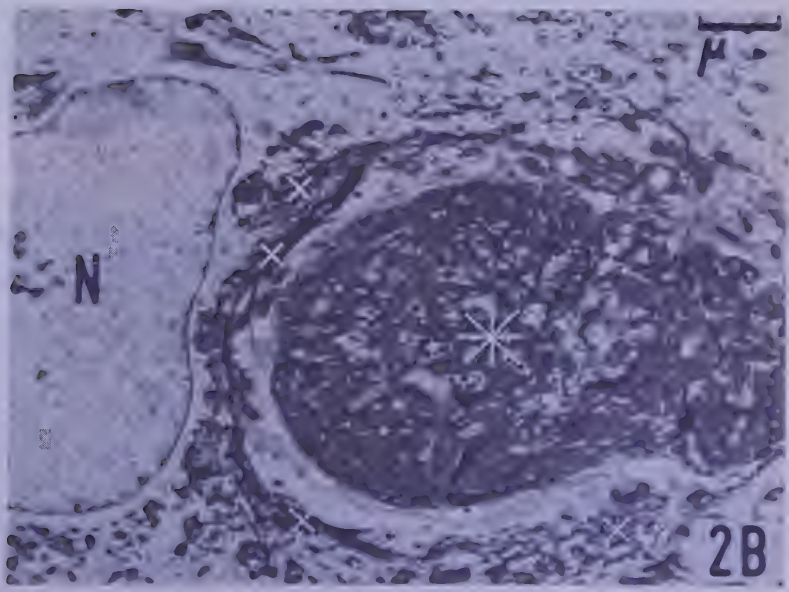
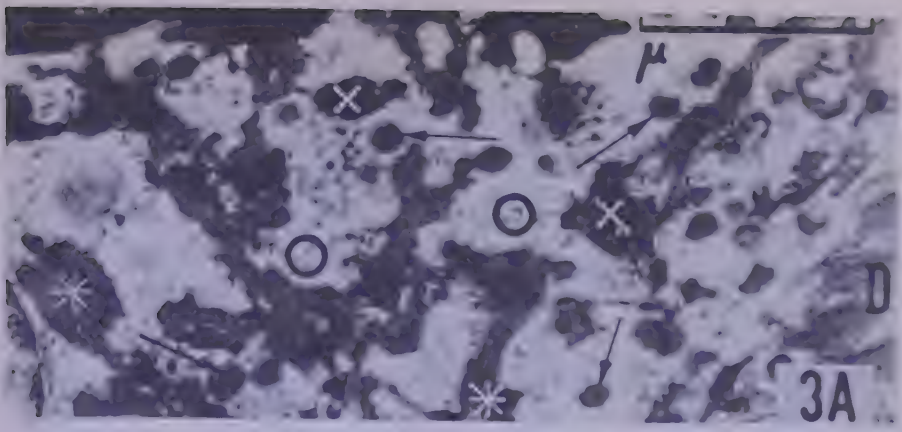
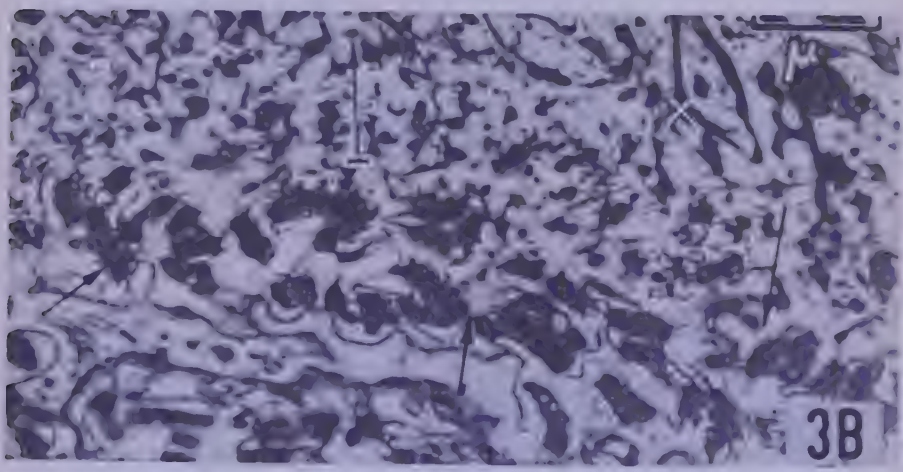

μ
N
2B

Abb. 3 A Teil einer in Verhornung begriffenen Zelle mit Zementosomen (⟶), Keratohyalingranula (x) und Tonofilamentbündeln (✱). D = Desmosom. o = freie Ribosomen. Vergrößerung 45.000:1

Abb. 3 B Kontaktzone zwischen zwei in Verhornung begriffenen Zellen (⟶) mit zahlreichen Desmosomen. Zementosomen (⟶). Tonofilamentbündel in Längsrichtung (x). Vergrößerung 24.000:1

Abb. 3 C Fortsatz einer Langhans-Zelle (L) mit typischen Einschlüssen (⟶) zwischen zwei verhornenden Epithelzellen mit Tonofilamentbündeln (x). Vergrößerung 36.000:1

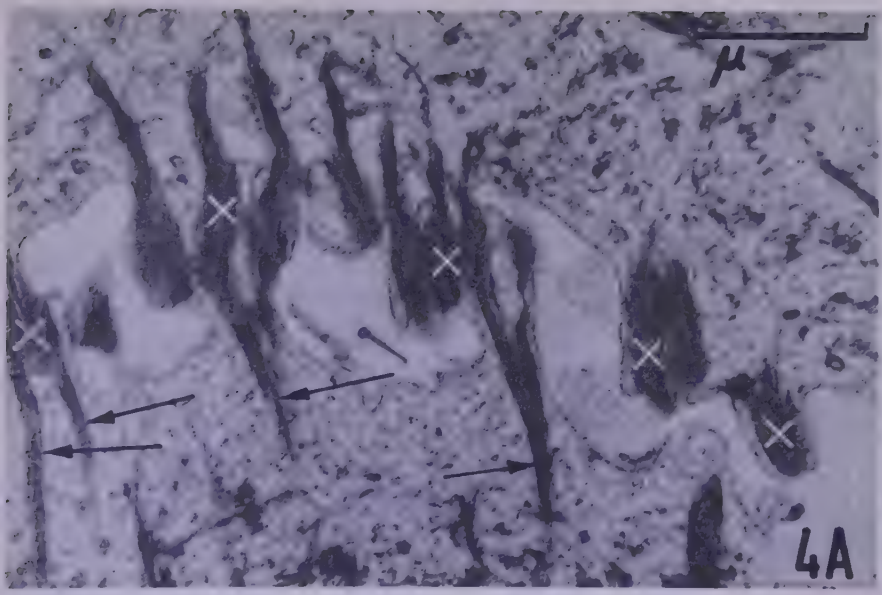

μ
D
3A


μ
3B

μ
L
L
3C

Abb. 4 A Kontaktzone zwischen zwei Epithelzellen mit zahlreichen Desmosomen (x), in die Tonofilamentbündel einstrahlen (⟶). Vergrößerung 33.000:1

Abb. 4 B Ähnliche Kontaktzone zwischen zwei zugrunde gehenden Zellen (x) mit zahlreichen Tonofilamentbündeln und Desmosomenresiduen (⟶). Vergrößerung 42.000:1


μ
4A

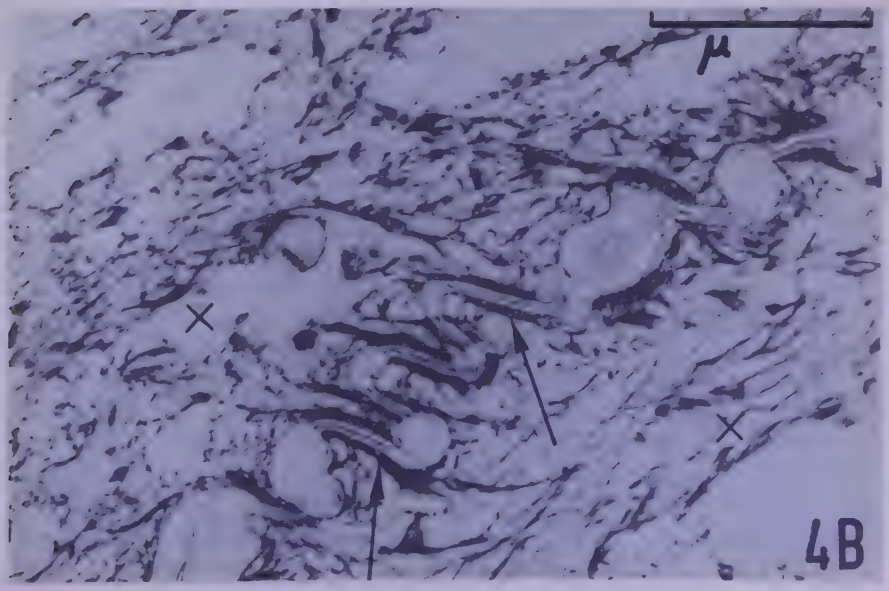
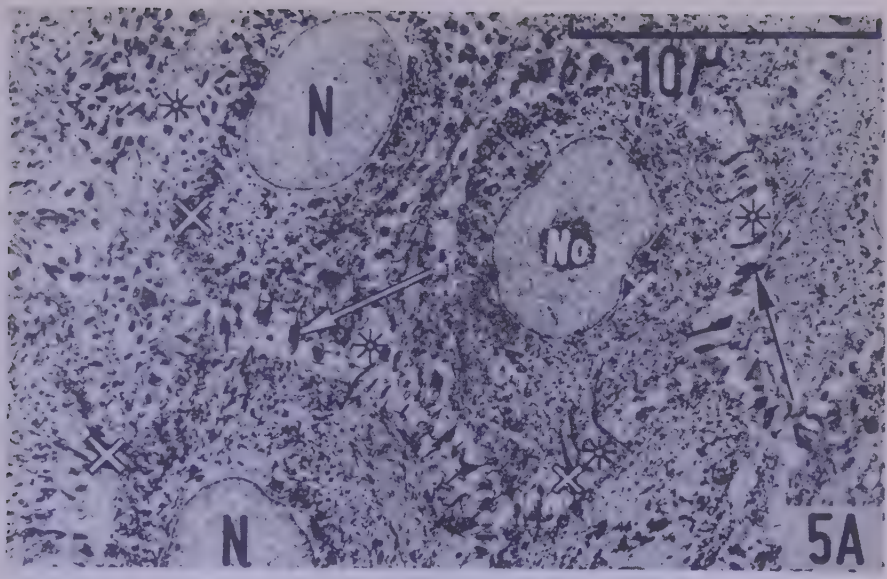

μ
4B

Abb. 5 A Übersichtsbild vom Stratum spinosum mit großen Kernen (N) und Nukleoli (No), zahlreichen Tonofilamentbündeln in unterschiedlicher Schnittrichtung (x). Zwischen den Zellen kleinere Interzellularräume (✱) und zahlreiche Desmosomen (⟶).
Vergrößerung 6.000:1

Abb. 5 B Wie A. Höhere Vergrößerung einer Zelle. Mitochondrien (M).
Vergrößerung 12.500:1


N
No
N
5A

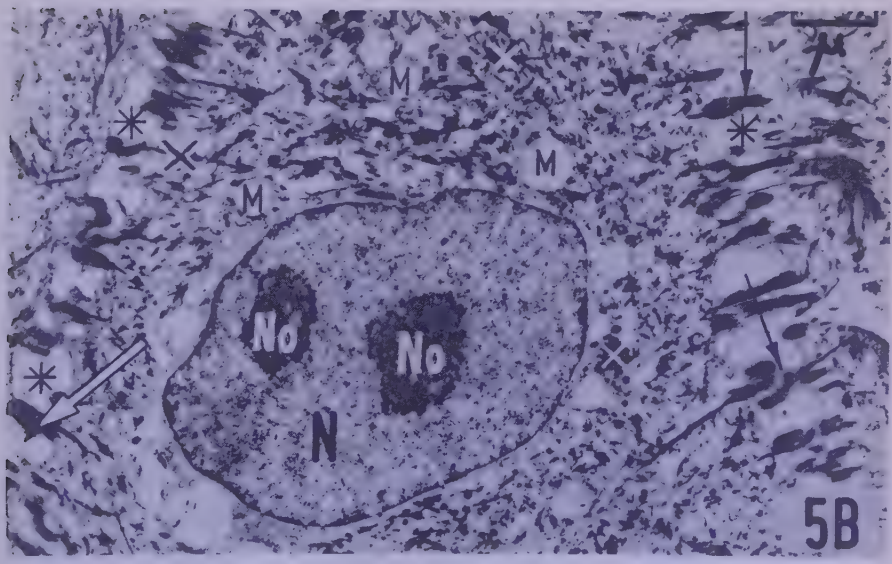
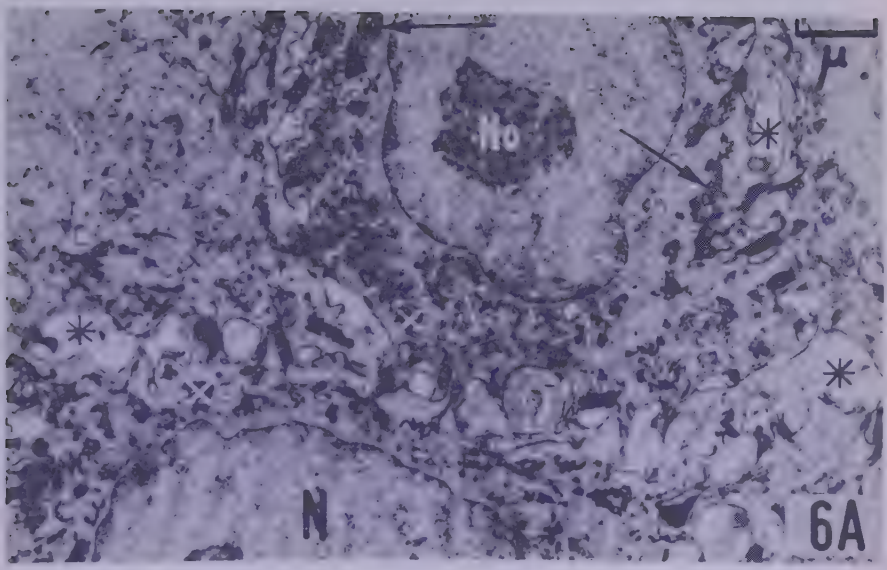

M
M
M
No
No
N
5B

Abb. 6 A Übergangsschicht zwischen Stratum spinosum und Stratum granulosum mit beginnender Keratohyalineinlagerung (⟶) und zahlreichen, meist quergeschnittenen Tonofilamentbündeln (x). Zwischen den Zellen kleine Interzellularspalte (✳).
N = Nukleus. No = Nukleolus.
Vergrößerung 15.000:1

Abb. 6 B Wie A. Im Kern kleinere Chromatinplaques (⟶). Im Zytoplasma bereits deutliche Zementosomen (⟶).
Vergrößerung 20.000:1


μ
Nu
N
6A

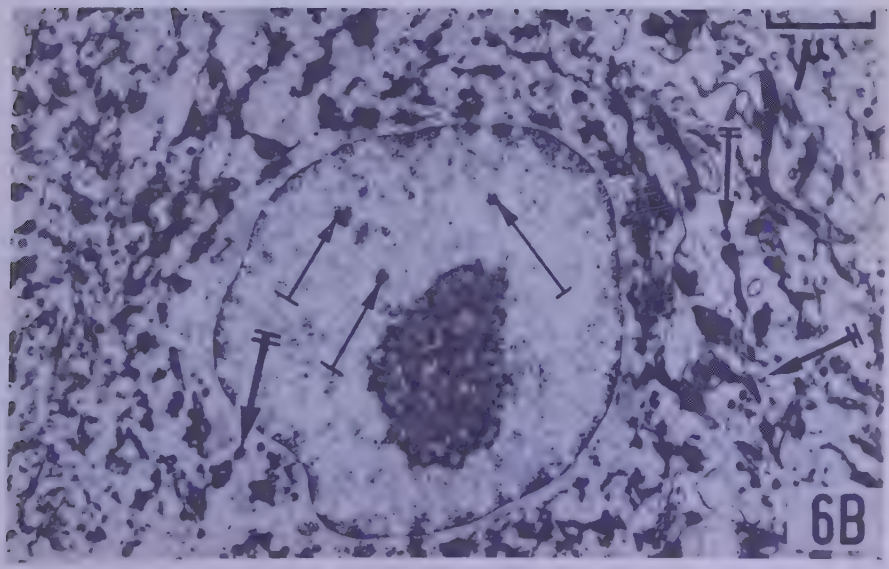
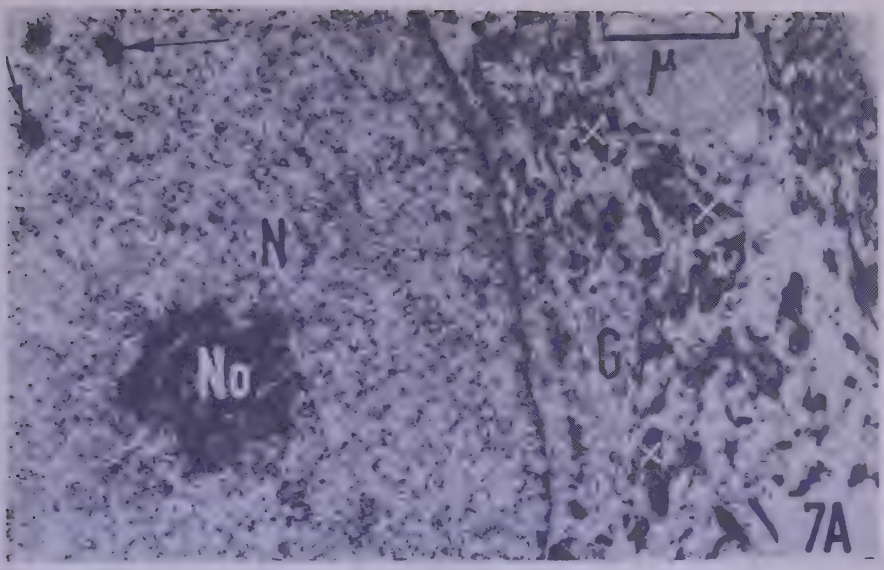

μ
6B

Abb. 7 A Verhornende Zelle mit zahlreichen Tonofilamentbündeln (x). Im Kern ein Nukleolus (No) und einzelne Chromatinverdichtungen (⟶). Golgi-Apparat (G). Vergrößerung 25.000:1

Abb. 7 B Wie A. M = Mitochondrien. Vergrößerung 25.000:1


μ
N
No
G
7A

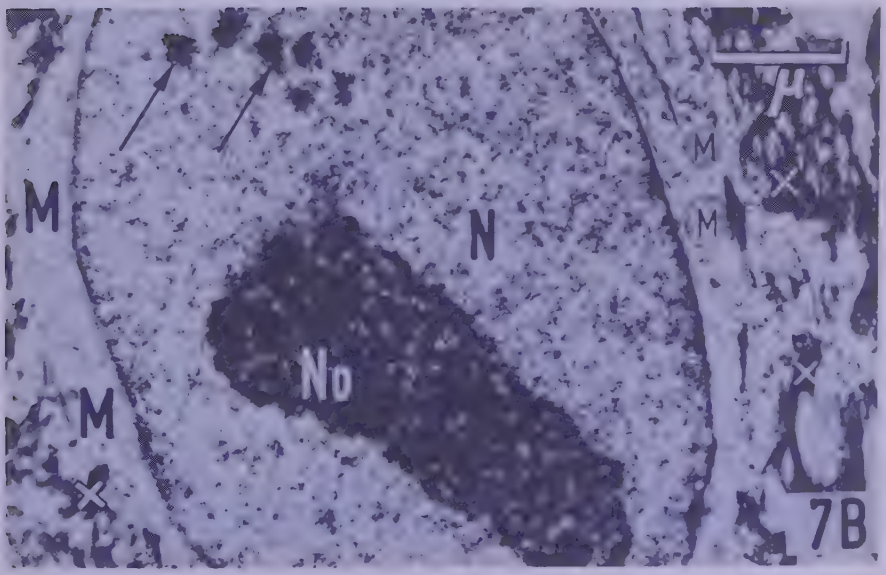
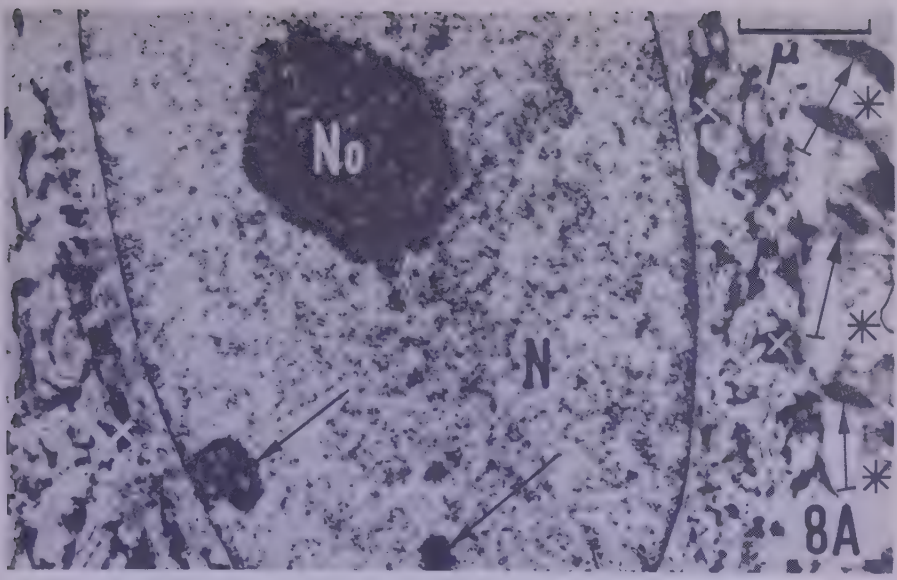
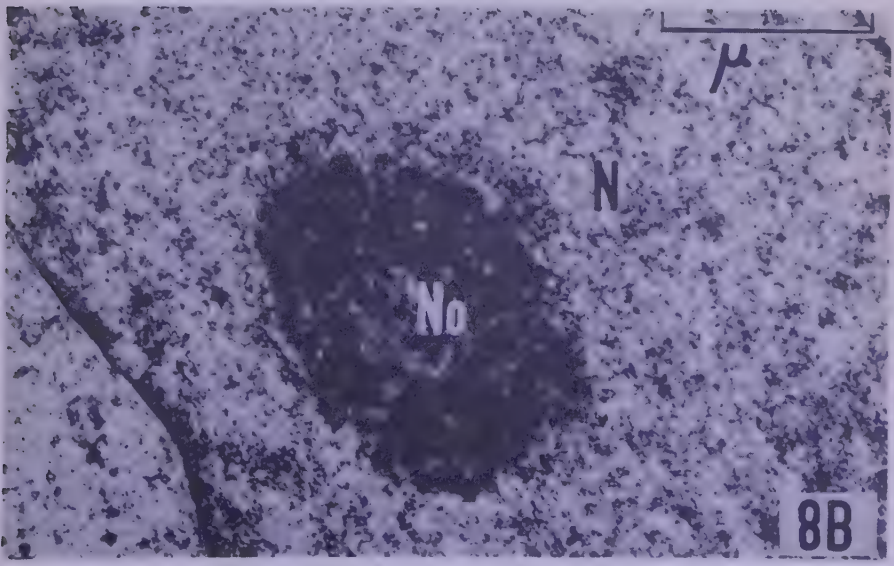

μ
M
M
N
No
M
7B

Abb. 8 A Verhornende Zelle mit zahlreichen Tonofilamentbündeln (x). Im Kern (N) ein großer Nukleolus (No) und einzelne Chromatinverdichtungen (⟶). An der Kontaktstelle zur Nachbarzelle Desmosomen (⟼) und kleinere Interzellularräume (✳). Vergrößerung 25.000:1

Abb. 8 B Wie A. Kern (N) mit großem Nukleolus (No). Vergrößerung 40.000:1


No
N
μ
8A


μ
N
No
8B

DISKUSSION

Das multiple Keratoakanthom ist im Vergleich zum solitären sehr selten. So wurden in der Hautklinik des Krankenhauses Berlin-Britz in den letzten fünf Jahren aufgrund des klinischen und histologischen Befundes 59 Fälle von solitären Keratoakanthomen festgestellt, dagegen wurde nur eine Patientin, über die wir hier berichtet haben, mit multiplen Keratoakanthomen beobachtet. Die klinischen Erscheinungen waren eindeutig, so daß andere sonst differentialdiagnostisch in Betracht kommende Dermatosen, insbesondere das Spinaliom, ausgeschlossen werden konnten. Histologisch fanden wir ähnliche Bilder wie sie von WINKELMANN et al. (168) veröffentlicht wurden.

Während von einigen Autoren mit histologischen Argumenten eine Entstehung multipler Keratoakanthome von den Haarfollikeln aus wahrscheinlich gemacht wurde (65, 107, 118), konnten wir in einer ganzen Reihe von Schnitten keine auffällige Verbindung der akanthotischen Epithelmassen mit den Haarfollikeln sehen, die die Vermutung zuläßt, daß die Tumorentwicklung von ihnen ausging. Es ergab sich auch kein sicherer Anhalt dafür, daß die Keratoakanthome von den Schweißdrüsenausführungsgängen her sich entwikkelten. Übereinstimmend mit den anderen Berichten

über multiple Keratoakanthome beobachteten wir, daß sich anfangs nur wenige Tumoren entwickelten, jedoch nach einiger Zeit eine Generalisation auftrat und dabei die verschiedenen Entwicklungsstadien nebeneinander zu sehen waren (S. 5; Abb. 1 A).

Bemerkenswert bei unserer Patientin ist das Auftreten der Keratoakanthome nach einem (gutartigen) Mamma-Tumor, wenn man an den Fall von WEBER et al. (163) von eruptiven generalisierten Keratoakanthomen bei gleichzeitig bestehenden (allerdings bösartigen) Tumoren denkt.

Unsere Patientin klagte über Juckreiz, der mit verstärkten Schweißausbrüchen verbunden war; auf das häufige Vorkommen von heftigem Pruritus wurde von WINKELMANN et al. (168) hingewiesen, jedoch in Verbindung mit herabgesetzter Schweißsekretion (S. 5).

Die Mundschleimhaut, die beim multiplen Keratoakanthom oft beteiligt ist, war bei unserer Kranken frei.

Therapeutisch schien uns die Anwendung von Vitamin-A-Säure indiziert wegen der wiederholt beobachteten wachstumshemmenden Wirkung dieser Substanz auf tumoröse und hyperkeratotische Veränderungen der Haut. Dabei können nach STÜTTGEN (149 a, b) und GHADIALLY (44) die Beeinflussung der Wachstumskinetik des Keratoakanthoms durch Vitamin-A-Säure sowie ein keratolytischer Effekt eine Rolle spielen. Der mögliche Wirkungsmechanismus dieser Substanz ist die beobachtete Labilisierung der Lysosomenmembranen (12o). Wir erreichten jedoch weder mit einer äußerlichen Behandlung mit Vitamin-A-Säure-Salbe o,3 %ig noch mit oraler Verabreichung von Vitamin-A-Säure-Tabletten 2o mg/die über vier Wochen eine überzeugende Besserung.

Von einer zytostatischen Behandlung mit Methotrexat, die verschiedentlich bei multiplen Keratoakanthomen versucht wurde, haben wir aus zwei Gründen abgesehen: erstens kann das Präparat zu Leberschädigungen führen, und zweitens wurden mit diesen Medikamenten auch keine befriedigenden Ergebnisse erreicht (152, 168, 169).

Die warzenartige Gestalt der kleinen Tumoren und die spontane Rückbildung einzelner Knötchen ließen uns an eine Virusätiologie denken. Da sowohl beim solitären als auch bei einem Fall von multiplen Keratoakanthomen elektronenmikroskopisch (wenn auch mitunter zweifelhafte) virusähnliche Teilchen nachgewiesen wurden (9, 38, 4o, 41, 85, 1oo, 1o9, 112, 115, 138, 171), haben wir ein typisches Keratoakanthom exzidiert und ultrastrukturell untersucht. Abartige Zellstrukturen oder Einschlußkörper, die Viren ähneln könnten, fanden sich in keinem der Serienschnitte aus verschiedenen Tiefen des Tumors von der Nähe der Hornschicht bis zur Bindegewebsgrenze. Ebenso wurden weder in Kernrandnähe noch im Innern der Zellkerne, die in einer Vielzahl von Aufnahmen dargestellt wurden, abartige Strukturdifferenzierungen gesehen, die einen Anhalt für Viren bieten.

Somit sprachen unsere elektronenmikroskopischen Untersuchungen nicht für das Vorliegen einer Virusinfektion. Diese läßt sich allerdings auch nicht mit Sicherheit ausschließen. Denn Viren sind nur eine sehr kurze Zeit lang in der Zelle morphologisch nachweisbar. Es gelang bisher stets nur, Viren bis

zu ihrer Einschleusung in die Zelle darzustellen. Man konnte sie höchstens noch kurze Zeit darauf in der Nähe der Zellmembran sehen (91). So ist es möglich, daß wir die Probeexzision zu einem Zeitpunkt der Viruseklipse unternahmen, wo das Virus selbst nicht darstellbar war.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Anrade, R.: "Zum Verhalten der Schweißdrüsenausführungsgänge im Keratoakanthom (Molluscum pseudocarcinomatosum)". Z. Haut Geschlechtskr., 24, 80-83, 1958.
2. Baden, H. P., Goldsmith, L. A.: "The Structural Protein of Epidermis". J. Invest. Derm., 59, 66-76, 1972.
3. Baer, J. M., Kopf, A. W.: "Keratoacanthoma". Year book of Derm., 1962-1963 series, Chicago: Year book Med. Publishers, Inc., 1963, pp 7-41.
4. Baran, M. L. R.: "Kérato-acanthome. Role déclenchant d'une brulure". Bull. Soç. franç. Derm. Syph., 64, 96, 1957.
5. Barrière, H., Litoux, P., Bureau, B., Welin, J.: "Acanthomes post-eczéma". Bull. Soç. franç. Derm. Syph., 79, 555-557, 1972.
6. Beare, J. M.: "Molluscum Sebaceum". Brit. J. Surg., 41, 167-172, 1953.
7. Beare, J. M.: "Recurrent Molluscum Sebaceum". Lancet, 1955, I, 182-183.
8. Belisario, J. C.: "Keratoacanthoma and Its Incidence as Affected by Sunlight in the Tropical and Subtropical Areas of Australia". Dermatol. Int., 4, 53-59, 1965.

9. Bierwolf, D., Thormann, T.: "Zur Frage der Virusätiologie des Keratoakanthoms". Derm. Wschr., 151, 967-977, 1963.
10. Binazzi, M., Finzi, A. F.: "Il cheratoacanthoma disseminato". Minerva dermat., 35, 1-11, 1960.
11. Binkley, G. W., Johnson, H. H.: "Keratoacanthoma (Molluscum Sebaceum)". Arch. Derm., 71, 66-72, 1955.
12. Boettcher: "Keratoakanthom". Hautarzt, 7, 236, 1956.
13. Bowman, H. E., Pinkus, H.: "Keratoacanthoma (Molluscum Sebaceum)". Arch. Pathol., 60, 19-25, 1955.
14. Braun-Falco, O.: in Diskussion mit Foelsche.
15. Brothers, W. S., New, W. N., Nickel, W. R.: "Keratoacanthoma". Arch. Derm., 81, 369, 1960.
16. Bülow, M. von, Klingmüller, G.: "Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Keratoakanthom. Auftreten von intrazellulären Desmosomen". Arch. Dermatol. Forsch., 241, 292-304, 1971.
17. Burda, A., Piechocki, M.: "Keratoacanthoma multiplex". Dermatologica, 119, 239-248, 1956.
18. Büttner, D. W., Horstmann, E.: "Das Sphaeridion, eine weitverbreitete Differenzierung des Karyoplasmas". Z. Zellforsch., 77, 589-605, 1967.
19. Calnan, C. D., Haber, H.: "Molluscum sebaceum". J. Pathol. Bact., 69, 61-66, 1955.
20. Charteris, A. A.: "Keratoacanthoma". Amer. J. Roentgenol., 65, 459, 1951.
21. Cohen, N., Plaschkes, Y., Pevzner, S., Loewenthal, M.: "Review of 57 Cases of Keratoacanthoma". Plast. Reconstr. Surg., 49, 138-142, 1972.
22. Cottini, G. B., Randazzo, S. D.: "Zum augenblick-

lichen Stand der Frage des Keratoakanthoms". Derm. Wschr., 147, 6o-64, 1963.

23. Cramer, H. J.: "Zur Pathologie und Histologie des Keratoakanthoms". Arch. klin. exper. Derm., 2o9, 625-636, 196o.
24. Degos, R., Civatte, J., Touraine, R., Guilaine, J.: "Spontan heilende Epitheliome Ferguson-Smith und multiple familiäre Keratoakanthome". Hautarzt, 15, 7-11, 1964.
25. De Graciansky, Boulle: "Keratoakanthom". Atlas der Dermatologie, Bd. IV, Georg-Fischer-Verlag, Stuttgart.
26. Delacrétaz, J., Geiser, J. D.: "Keratoacanthome". Dermatologica, 121, 168, 196o.
27. Dibden, F. A., Fowler, M.: "Multiple Growth of Molluscum Sebaceum in Donor and Recipient Sites of Skin Graft". Australian and New Zealand J. Surg., 25, 157, 1955.
28. Di Curzio, B.: "Aspetti metabolici del cheratoacanthoma in rapporto al suo significato evolutivo". Ann. Ital. Chir., 45, 72o-729, 1969.
29. Dunn, J. S., Smith, J. F.: "Self-Healing primary Squamous Carcinoma of the Skin". Brit. J. Derm., 46, 519-523, 1934.
3o. Dupont, A.: "Kyste sébacé atypique". Bull. Soç. belge Derm., 177-179, 193o.
31. Dupont, A.: "Le kérato-acanthome (kyste sébacé végétant; Molluscum sebaceum)". Ann. Derm. Syph., 81, 621-633, 1954.
32. Dupont, A.: "A propos du kérato-acanthome". Bull. Soç. franç. Derm. Syph., 77, 414-415, 197o.
33. Elerding, C. E.: "Multiple keratoacanthoma".

Arch. Derm., 81, 914-918, 1960.

34. Elliot, G. B., Fisher, B. K.: "Perianal Keratoacanthoma". Arch. Derm., 95, 81-82, 1967.
35. Elschner, H.: "Molluscum pseudocarcinomatosum (Keratoakanthom) nach Trauma". Hautarzt, 7, 368-369, 1956.
36. Ephraim, A. J., Kaufmann, J. J.: "Multiple Keratoacanthoma. Report of an Extensive Case and Its Response to Therapy". Arch. Derm., 77, 191, 1958.
37. Epstein, N. N., Biskind, G. R., Pollack, R. S.: "Multiple Primary Self-Healing Squamous-Cell 'Epitheliomas' of the Skin. Generalized Keratoacanthomas". Arch. Derm., 75, 210, 1957.
38. Ereaux, L. P., Schopflocher, P., Fournier, C. J.: "Keratoacanthomata". Arch. Derm., 71, 73, 1955.
39. Finley, A. G.: "Keratoacanthoma". Austr. J. Derm., 2, 144-148, 1954.
40. Foelsche, O. A.: "Histochemische Untersuchungen am Molluscum pseudocarcinomatosum". Arch. klin. exper. Derm., 211, 210-213, 1960.
41. Forck, G., Fromme, H. G., Jordan, P.: "Zur Virusätiologie des Keratoakanthoms". Hautarzt, 16, 153-155, 1965.
42. Freudenthal: zit. nach Dowling, zit. bei Baer et al.
43. Furtado, T. A., Horizonte, B.: "Keratoacanthoma-Experimental, Histopathologic and Clinical Findings". Derm. Trop., 3, 85-90, 1964.
44. Ghadially, F. N.: "Comparative Morphological Study of the Keratoacanthoma of Man and Similar Experimentally Produced Lesions in the Rabbit". J. Path. Bact., 75, 441-453, 1958.
45. Ghadially, F. N.: "The Experimental Production

of Keratoacanthomas in the Hamster and the Mouse". J. Path. Bact., 77, 277-282, 1959.

46. Ghadially, F. N., Barton, B. W., Kerridge, D. F.: "The Etiology of Keratoacanthoma". Cancer, 16, 603-611, 1963.

47. Gougerot, H., Burnier, Eliascheff, Blum: "Présentation des malades guéris et présentation des coupes histologiques du verrucome avec adénite à structure épithéliomatiforme guéri par le 914". Bull. Soç. franç. Derm. Syph., 36, 356-357, 1929.

48. Gougerot, H., Ramond, Burnier, Eliascheff: "Un nouveau cas de verrucome avec adénite et à structure épithéliomatiforme, curable par le 914". Bull. Soç. franç. Derm. Syph., 38, 612, 1931.

49. Greither, A., Tritsch, H.: "Die Geschwülste der Haut". Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, 1957, S. 113.

50. Grosse, E.: "Keratoakanthom", Hautarzt, 17, 287, 1966.

51. Gründer, B., Hundeiker, M.: "Keratoakanthom und Karzinom". Derm. Wschr., 159, 122-133, 1973.

52. Grüneberg, T.: "Die Differentialdiagnose des Molluscum pseudocarcinomatosum". Derm. Wschr., 141, 1-10, 1960.

53. Grzybowski, M.: "A Case of Peculiar Generalized Epithelial Tumour of the Skin". Brit. J. Derm., 62, 310-313, 1950.

54. Gwieździński, Z., Kozlowski, J.: "Keratoacanthoma tubero-serpiginosum exulcerans". Derm. Wschr., 157, 432-437, 1971.

55. Hamperl, H., Kalkoff, K. W.: "Zur Kenntnis des Molluscum pseudocarcinomatosum". Hautarzt, 5, 440-447, 1954.
56. Hardman, F. G.: "Keratoacanthoma on the Lips". Brit. J. Oral Surg., 9, 46-53, 1971.
57. Hashimoto, K.: "Cementosome, a New Interpretation of the Membran-Coating Granule". Arch. Derm. Forsch., 240, 349, 1971.
58. Hellier, F. F., Rowell, N. R.: "Giant Keratoacanthoma Complicating Dermatitis". Arch. Derm., 85, 485-487, 1962.
59. Hienz, H. A.: "Chromosomenfibel". Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, 1971, S. 387, 389, 395, 396.
60. Huriez, C., Driessens, J., Clay, Desmons, F.: "A propos d'une observation de kérato-acanthome". Bull. Soç. franç. Derm. Syph., 61, 13-14, 1954.
61. Hutchinson, J.: "The crateriform ulcer: microscopic examination". Arch. Surg., 7, 88-89, 1896.
62. Jackson, J. T.: "Diagnostic Problem of Keratoacanthoma". Lancet, 1969, I, S. 490.
63. Jakubowicz, K., Biczysko, W., Dąbrowski, J.: "Studies on the Ultrastructure of the Keratoacanthoma in Man". Acta Dermatovener. (Stockholm), 50, 89-94, 1970.
64. Jolly, H. W., Carpenter, C. L.: "Multiple Keratoacanthoma: A Report of Two Cases". Arch. Derm., 93, 348-353, 1966.
65. Kalkoff, K. W., Macher, E.: "Zur Histogenese des Keratoakanthoms". Hautarzt, 12, 8-15, 1961.
66. Kallos, A.: "Giant Keratoacanthoma". Arch. Derm., 78, 207, 1958.

67. Kanaar, P., Thöne, A. W.: "Multiple Keratoacanthomata". Dermatologica, 134, 407, 1967.
68. Karnauchow, P.: "A Lesion Simulating Squamous Carcinoma of the Lip (Keratoacanthoma)". Canad. med. Ass. J., 78, 346, 1958.
69. Kopf, A. W.: "Multiple Keratoacanthomas". Arch. Derm., 103, 543-544, 1971.
70. Korting, G. W., Lachner, H.: "Multiple eruptive Keratoakanthome bei sideroachrestischer Anämie". Der dermatologische Fall, Schattauer Verlag Stuttgart, New York, 1970, S. 211-216.
71. Koziorowska, J., Dux, K.: "Poszukiwanie etiologicznego czynnika w keratoacanthoma" (Untersuchung des ätiologischen Faktors beim Keratoakanthom). Nowotwory, 9, 269, 1959.
72. Kuske, H., Baumgartner, P.: "Multiple rezidivierende Keratoakanthome". Dermatologica, 124, 316-317, 1962.
73. Langer, E.: in Diskussion mit Foelsche.
74. Lapière, S.: "Über Keratoakanthome". Hautarzt, 6, 38-43, 1955.
75. Lapière, S.: "Récidive sous forme géante mais bénigne de trois kérato-acanthomes insuffisamment traités par clivage". Bull. Soc. franc. Derm. Syph., 67, 302-308, 1960.
76. Lapière, S.: "Kérato-acanthome à évolution clinique et histologique d'allure maligne se terminant par guérison spontanée". Bull. Soc. franc. Derm. Syph., 68, 783-788, 1961.
77. Lapière, S.: "Quinze ans d'expérience du kératoacanthoma". Bull. Acad. R. Med. Belge, 51, 615-659, 1965.

78. Leading Articles, Lancet, 1953, II, S. 816.
79. Lèques, B., Verdaguer, S., Guillaume, A.: "Kéra-to-acanthomes multiples type Ferguson-Smith". Bull. Soc. franc. Derm. Syph., 76, 2o7-2o8, 1969.
8o. Levinson, S. S., Wolf, G.: "The Effect of Vitamin A Acid on Glykoprotein Synthesis in Skin Tumors (Keratoacanthomas)". Cancer Research, 32, 2248-2252, 1972.
81. Lindemayr: "Keratoakanthom". Hautarzt, 7, 286, 1956.
82. Lindemayr: "Keratoakanthom", Hautarzt, 9, 281, 1958.
83. Linell, F., Mansson, B.: "Molluscum pseudocarcinomatosum". Acta radiol. Stockholm, 48, 123-14o, 1957.
84. Lisi: "Cheratoacanthoma". Ann. ital. Derm. clin. Sper., 23, 358-359, 1969.
85. Lynch, F. W., Zelickson, A. S.: "Electron Microscopy of Virus-like Particles in a Keratoacanthoma". J. Invest. Derm., 37, 79, 1961.
86. Maggiora, A.: "Beitrag zum Keratoakanthomproblem". Dermatologica, 137, 263-269, 1968.
87. Marshall, J., Findlay, G. H.: "Multiple Primary Self-healing Squamous Epithelioma of the Skin (Ferguson Smith). Its Relationship to Molluscum Sebaceum". S. Afr. med. J., 27, 1ooo, 1953.
88. Mc Cormac, H., Scarff, R. W.: "Molluscum sebaceum". Brit. J. Derm., 48, 624, 1936.
89. Mehrega, A. H. et al.: "Keratoacanthoma of Nail-bed: A Report of Two Cases". Int. J. Dermatol., 12, 149-151, 1973.
9o. Meinicke, K.: "Keratoakanthom. Kasuistischer Bericht". Hautarzt, 5, 276-277, 1954.

91. Merker, H.-J.: persönliche Mitteilung.
92. Middleton, A. G., Curtin, J. W.: "Keratoakanthom or Squamous Cell Carcinoma? A Surgeon's Dilemma". Plast. Reconstr. Surg., 38, 56-63, 1966.
93. Miedziński, F., Kozakiewicz, J.: "Das Keratoakanthoma centrifugum - eine besondere Varietät des Keratoakanthoms". Hautarzt, 13, 348-352, 1962.
94. Miedziński, F., Dratwiński, Z., Brzozowski, J., Sarankiewicz, B.: "Ein Beitrag zur nosologischen Stellung des Keratoakanthoma centrifugum". Hautarzt, 24, 3/123, 1973.
95. Mierzecki, H., Birecka, J., Woytoń, A.: "Das Keratoakanthom". Derm. Wschr., 152, 129-139, 1966.
96. Milewski, B., Chorzelski, T.: "Vergleichende histologische und histochemische Untersuchungen von Keratoakanthomen und höher differenzierten spinozellulären Epitheliomen". Hautarzt, 13, 7-12, 1969.
97. Montgomery, H.: "Dermatology". Hoeber Medical Division, New York, 1967.
98. Müllner, N.: "Keratoakanthom? - Verhornendes Plattenepithelkarzinom?" Hautarzt, 17, 286, 1966.
99. Musso, L.: "Spontaneus Resolution of Molluscum Sebaceum". Brit. J. Derm., 63, 151-153, 1951.
100. Nasemann, T.: "Elektronenoptische Beobachtungen an einem Akanthom mit sicherer Virusätiologie in Analogie zu den Befunden am Keratoakanthom". Hautarzt, 16, 156-158, 1965.
101. Neumann, Z., Giladi, A.: "Plea for a Radical Approach in So-Called Keratoacanthoma of the Eyelid". Plast. Reconstr. Surg., 47, 231-233, 1971.

1o2. Nicolau, S. G., Badanoiu, A., Baluş, L.: "Untersuchungen über spezifische antitumorale Reaktionen bei an Keratoakanthom leidenden Kranken mit einigen Betrachtungen bezüglich des Eingreifens von Immunitätsprozessen bei der spontanen Heilung dieser Geschwulst". Arch. klin. exper. Derm., 217, 3o8, 1963.

1o3. Nicolau, S. G., Baluş, L.: "Sur la nature du kérato-acanthome et sur la place qu'on doit lui assigner dans le cadre des tumeurs épithéliales cutanees (avec l'histoire d'un cas de kérato-acanthome malignisé)". Oncologia, 17, 12o-134, 1964.

1o4. Nikolowski, W.: "Zur Problematik des Keratoakanthoms". Derm. Mschr., 156, 148-153, 197o.

1o5. Nödl, F.: "New data on dermatologic oncology". Dtsch. Med. J., 23, 139-141, 1972.

1o6. Obermayer, M. E.: "Das Keratoakanthom - seine zur Gewebsdestruktion führende Wachstumskapazität". Hautarzt, 15, 628-63o, 1964.

1o7. Oehlschlaegel, G.: "Zur Histogenese und morphologischen Stellung des Keratoakanthoms". Hautarzt, 14, 156-166, 1969.

1o8. Olmos, L., Laugier, P., Hunziker, N.: "Etude au microscope électronique du kérato-acanthome: participation des glandes sudorales". Ann. Derm. Syph. (Paris), 99, 518-522, 1972.

1o9. Orbaneja, J. G., Gancedo, A. G., Perez, P. R.: "Cultivo de un virus en un queratoacantoma". Depa K. B. Nota previa Act. dermo-sif. (Madrid), 54, 143, 1963.

11o. Orfanos, C. E.: "Feinstrukturelle Morphologie

und Histopathologie der verhornenden Epidermis". Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, 1973, S. 167.

111. Peden, A. S.: "Molluscum Sebaceum (Keratoacanthoma): Its Etiology and Relationship to Early Squamous Cell Carcinoma, Whether Self-Healing or Not". S. Afr. Med. J., 36, 1091-1094, 1962.

112. Petkov, I., Georgieva, S.: "Electron-Microscopic Studies in Keratoacanthoma". Derm. i Vener. (Sofia), 7, 180-186, 1968.

113. Pinkus, H., Mehregan, A. H.: in Schnyder: "Haut und Anhangsgebilde. Spezielle Histopathologie". Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1973, S. 546.

114. Poth, D. O.: Arch. Derm. Syph., 39, 228, 1939.

115. Prieto, J. G., Peréz, A. P. R., Huertos, M. R.: "Inclusions nucléaires dans le kérato-acanthome. Etudes au microscope électronique". Bull. Soç. franç. Derm. Syph., 73, 346, 1963.

116. Prieto, J. G., Peréz, A. P. R., Huertos, M. R., Jaquetti, G.: "On the Virus Etiology of Keratoacanthoma". Acta Dermatovener. (Stockholm), 44, 180-185, 1964.

117. Prokorchuk, A.: "Keratoakanthoma". Vestn. Derm. Venerol., 43, 68-70, 1969.

118. Proto, S., Marchiolo, B.: "Cheratoacanthoma; a proposito di un caso clinico". Ann. ital. Derm. clin. Sper., 22, 120-129, 1968.

119. Prutkin, L., Gerstner, R.: " A Histochemical Study of the Keratoacanthoma Experimentally Produced". Dermatologica, 132, 16-26, 1966.

120. Prutkin, L.: "Antitumor Activity of Vitamin A Acid and Fluorouracil Used in Combination on the Skin Tumor Keratoacanthoma". Cancer Res.,

33, 128-133, 1973.

121. Puente, D. N.: "Squamous Cell Pseudoepithelioma/ Keratoacanthoma. A New Clinical Variety, Gigantic, Multiple and Localized". Arch. Derm., 78, 7o3, 1958.

122. Rabut, R., Hewitt, J.: "Kérato-acanthomes multiples successifs. Localisation labiale". Bull. Soç. franç. Derm. Syph., 61, 14-16, 1954.

123. Rajka, G.: "Multiple Keratoacanthoma (Self-Healing Squamous Epithelioma According to Ferguson Smith)". Acta derm venerol. (Stockholm), 51, 232-233, 1971.

124. Rassner, G.: "Keratoakanthom". Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie, Bd. VII, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1973.

125. Reager, L. L.: "Multiple Keratoacanthomas of Ferguson Smith". Arch. Derm., 98, 432-434, 1968.

126. Reed, R. J.: "Keratoacanthom: Entity or Syndrom". Bull. Tulane Univ. Med. Fac., 26, 117-13o, 1967.

127. Reed, R. J.: "Actinic Keratoacanthoma". Arch. Derm., 1o6, 858-864, 1972.

128. Reichenberger: "Keratoakanthom". Hautarzt, 7, 237, 1956; 8, 188-189, 473-475, 1957; 9, 281, 1958.

129. Reploh, H., Otte, H.-J.: "Lehrbuch der medizinischen Mikrobiologie". Gustav-Fischer-Verlag Stuttgart, 1968, S. 77-88, 493.

13o. Rigdon, R. H.: "Keratoacanthom Experimentally Induced with Methyl-Cholanthren in the Chicken". Arch. Derm., 79, 139-147, 1959.

131. Rigdon, R. H.: "Histopathogenesis of Keratoacanthoma Induced with Methyl-Cholanthren". Arch. Derm., 81, 381-387, 1960.

132. Rook, A., Whimster, J.: "Le kérato-acanthome". Arch. belges Derm., 6, 137-146, 1950.

133. Rook, A., Whimster, J., Gordon, H., Smith, J. F., Whittle, C. H.: in Duskussion mit Musso, L.

134. Rook, A., Moffat, J.: "Multiple Self-Healing Epithelioma of Ferguson Smith Type". Arch. Derm., 74, 525, 1956.

135. Rook, A., Champion, R. H.: "Keratoacanthoma". Natl. Cancer Inst. Monogr., 10, 257-273, 1963.

136. Rossman, R. E., Freeman, R. G., Knox, J. M.: "Multiple Keratoacanthomas: A Case Study of the Eruptive Type with Observations on Pathogenesis". Arch. Derm., 89, 374-381, 1964.

137. Rous, P., Kidd, J. G.: J. exper. Med., 69, 399, 1939; 73, 365-389, 1941.

138. Sagebiel, R. W.: "Nonspecific Inclusions in Epidermal Cells of Keratoacanthoma". J. Invest. Derm., 46, 293-299, 1966.

139. Schwarz-Pfleger: "Keratoakanthom", Hautarzt, 7, 374, 1956.

140. Silberberg, J., Kopf, A. W., Baer, R. L.: "Recurrent Keratoacanthoma of the Lip". Arch. Derm., 86, 92-101, 1962.

141. Sklarz, E.: in Diskussion mit Foelsche.

142. Slany, E.: "Multiple Keratoakanthome". Z. Haut Geschlechtskr., 46, 452, 1971.

143. Smith, J. F.: "A Case of Multiple Primary Squamous-Celled Carcinomata of the Skin in a Young Man with Spontaneus Healing". Brit. J. Derm. 46, 267, 1934.

144. Solomon, L. M., Beerman, H.: "Der Einfluß von Keratoakanthomen auf die Entwicklung von Shope-Papillomen beim Kaninchen". Hautarzt, 15, 86-87, 1964.

145. Sommerville, J., Milne, J. A.: "Familial Primary Self-Healing Squamous Epithelioma of the Skin (Ferguson Smith Type)". Brit. J. Derm., 62, 485, 195o.

146. Spier, H. W., Thies, W.: "Aggregierte Keratoakanthome (Mollusca pseudocarcinomatosa)". Hautarzt, 7, 2o6, 1956.

147. Stefanović, D. V.: "Keratoacanthoma. Mucous Membranes as the Site of Its Localisation". Dermatologica, 121, 278-284, 196o.

148. Stefanović, D. V.: "Keratoacanthoma in Xeroderma pigmentosum". Arch. Derm., 84, 53-54, 1961.

149. Stefanović, D. V.: "Keratoakanthome nach Folliculitis Barbae". Hautarzt, 13, 286, 1962.

149 a. Stüttgen, G.: "Zur Lokalbehandlung von Keratosen mit Vitamin-A-Säure". Dermatologica, 124, 65-8o, 1962.

149 b. Stüttgen, G., Schumacher, A.: "Vitamin-A-Säure bei Hyperkeratosen, epithelialen Tumoren und Akne". Dtsch. Med. Wschr., 96/II, 1547-1551, 1971.

15o. Szymanski, F. J.: " Keratoacanthoma and Squamous Cell Carcinoma". South Med. J., 56, 6o6-612, 1963.

151. Takaki, Y., Masutani, M., Kawada, A.: "Electron-Microscopic Study of Keratoacanthoma". Acta Dermatovener. (Stockholm), 51, 21-26, 1971.

152. Tarnowski: Arch. Derm., 103, 544, 1971.

153. Taylor, T. E.: "Keratoacanthomas Induced with 3-Methylcholanthren in Rabbits". Dermatologica, 130, 81-87, 1965.

154. Teller, H., Klingbeil, M.: "Zur Histogenese des Molluscum pseudocarcinomatosum". Zentralblatt f. Allg. Path. u. Path. Anatomie, 94, 135-143, 1955, VEB Gustav-Fischer-Verlag, Jena.

155. Teller, H.: "Über das Molluscum pseudocarcinomatosum unter besonderer Berücksichtigung seiner feingeweblichen Entwicklung". Z. Haut Geschlechtskr., 20/3, 217-227, 1956.

156. Témine, P., Stahl, A., Oddoze, L., Tramier, G.: "Kérato-acanthome de la lèvre inférieure avec alterations musculaires sous-jacentes?" Bull. Soç. franç. Derm. Syph., 67, 308, 1960.

157. Thivolet, J., Bondet, P., Perrot, H., Claudy, A.: "Kérato-acanthomes multiples avec déficit de l'immunité cellulaire". Bull. Soç. franç. Derm. Syph., 78, 263-265, 1971.

158. Vandenbussche, F.: "Keratoacanthomas: Diagnostic Pitfall in Skin Tumor Pathology. Rational Therapeutic Attitude". Ann. Chir. Plast., 17, 289-292, 1972.

159. Veidenheimer, M. C., Fidler, H. K.: "A Lesion Simulating Carcinoma of the Skin". Canad. med. Ass. J., 75, 909, 1956.

160. Venkei, T., Sugár, J.: "Krebsartige Proliferation des Keratoakanthoms (Keratoakanthom C)". Derm. Wschr., 137, 620-628, 1958.

161. Venkei, T., Sugár, J.: "Über Keratoakanthome von präkanzeromatösem Charakter (Keratoakanthom A und B)". Derm. Wschr., 138, 957-965, 1958.

162. Vickers, C. F. H., Ghadially, F. N.: "Keratoacanthomata Associated with Psoriasis". Brit. J. Derm., 73, 12o-124, 1961.

163. Weber, G., Stetter, H., Pliess, G., Stickl, H.: "Assoziiertes Vorkommen von eruptiven Keratoakanthomen, Tubenkarzinom und Paramyeloblastenleukämie". Arch. klin. exper. Derm., 238, 1o7-119, 197o.

164. Whittle, C. H., Lyell, A.: "Molluscum Sebaceum (Keratoacanthoma, Benign Epithelioma)". Brit. J. Derm., 64, 424, 1952.

165. Whittle, C. H., Davis, R. A.: "Keratoacanthoma of Lower Lip Red Margin". Lancet, 1957, I, S. 1o19-1o2o.

166. Wilson, J. W.: "Multiple Keratoacanthomata". Arch. Derm., 74, 325-327, 1956.

167. Winer, L. H.: in Diskussion mit Binkley et al.

168. Winkelmann, R. K., Brown, J.: "Generalized Eruptive Keratoacanthoma. Report of a Case". Arch. Derm., 97, 615-623, 1968.

169. Winkelmann, R. K., Burge, K. M.: "Keratoacanthoma". Arch. Derm., 1oo, 3o6-311, 1969.

17o. Witten, V. H., Zak, F. G.: "Multiple Primary Self-Healing Prickle-Cell Epithelioma of the Skin". Cancer, 5, 539-55o, 1952.

171. Zelickson, A. S.: "Virus-Like Particles Demonstrated in Keratoacanthomas by Electron Microscopy". Acta Dermatovener. (Stockholm), 42, 23-26, 1962

172. Zoon, Jansen, Van Baak: "Le Molluscum sebaceum (Kérato-acanthome)". Dermatologica, 1o8, 81-88, 1954.

LEBENSLAUF

Name:	Gerald Ulbricht
geb.:	15. 1. 48 in Hartha/Sa.
Wohnort:	1 Berlin 31, Gieselerstr. 17

1954-1962	Grundschule in Dessau (DDR)
1962-1966	Oberschule in Dessau
Juni 1966	Abitur
WS 1966/67	Beginn des Medizinstudiums an der Humboldt-Universität in Berlin (Ost)
Febr. 1969	Physikum
Febr. 1972	Übersiedlung nach West-Berlin
SS 1972	Fortsetzung des Medizinstudiums an der Freien Universität Berlin
11. 2. 1974	Abschluß des Staatsexamens in Medizin
Mai 1974	Beginn der Medizinalassistententätigkeit

Berlin, den 15. Mai 1974

Gerald Ulbricht